

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERIA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGIA



TESIS DOCTORAL

**Utilidad del test de la función sudomotora como instrumento clínico de
clasificación de riesgo del paciente diabético**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Irene Sanz Corbalán

DIRECTORES

José Luis Lázaro Martínez
Esther Alicia García Morales

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y
PODOLOGÍA



UTILIDAD DEL TEST DE LA FUNCIÓN SUDOMOTORA
COMO INSTRUMENTO CLÍNICO DE CLASIFICACIÓN DE
RIESGO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Tesis Doctoral de:

Irene Sanz Corbalán

Dirigida por:

Dr. José Luis Lázaro Martínez

Dra. Esther Alicia García Morales

Madrid, 2015

“Cuando llegar lejos empieza a estar un poco más cerca”

∞ A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Uno no es consciente de la importancia de los agradecimientos de su tesis hasta que termina de redactarla. Por ello, intentaré resumir en unas líneas la gratitud hacia todas aquellas personas que han estado a mi lado durante este tiempo.

En primer lugar a José Luis Lázaro Martínez, Director de esta tesis, por confiar en mi hace cuatro años y abrirme las puertas del Grupo de investigación de pie diabético, dándome la oportunidad de ampliar mi visión de nuestra profesión y entusiasmarme por este mundo. Gracias por tus consejos y orientaciones, por saber encauzar mi camino, y por incluirme en esos proyectos que me han aportado experiencia y nos han dado tan buenos momentos.

A Esther García Morales, Codirectora de esta tesis, por tu apoyo incondicional, tu inestimable ayuda y lo más importante, por ofrecerme tu amistad. Por todos los ratos agradables que hemos pasado juntas.

A Juan Beneit Montesinos, Director de la Clínica Universitaria de Podología, gracias por tu sabiduría y orientación en todo momento.

A todos los demás compañeros del Grupo de investigación, a Yolanda por ofrecerme tu cariño y amabilidad, a Raúl por nuestras grandes charlas y por introducirme en el apasionado mundo de la estadística, a Fran por tu disposición y simpatía desde primeras horas de la mañana y a Aroa por tu constancia y entrega en el trabajo. Habéis conseguido que trabajar con vosotros sea un placer, gracias a todos por vuestro apoyo leal y sincero.

A los podólogos internos residentes de la Clínica Universitaria de Podología por su generosa colaboración, y a los pacientes de la Clínica Universitaria de Podología, sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

Por último, pero no menos importante quiero agradecer a mi familia y amigos que han estado presentes durante la elaboración de esta tesis.

A mis padres, gracias por darme la vida y por orientarla. Me habéis enseñado la importancia del esfuerzo y la disciplina. A mi hermano, estoy convencida que llegarás tan lejos como te propongas. Y a mis abuelos, espero que os sintáis orgullosos de mí allá donde estéis.

A David, mi compañero de viaje, necesitaría otra tesis completa para agradecer el tiempo que has estado a mi lado. Gracias por sacarme una sonrisa cuando más lo necesitaba y secarme las lágrimas cada vez que caían.

A mis amigos, por sus palabras de ánimo y de una manera u otra hacerme sentir acompañada, me siento muy afortunada de los grandes amigos que tengo.

A todos, mi eterno agradecimiento.

ÍNDICE

RESUMEN	2
SUMMARY	9
INTRODUCCIÓN.....	17
1 LA DIABETES MELLITUS	17
1.1 Definición de la Diabetes mellitus	17
1.2 Prevalencia de la Diabetes mellitus.....	17
1.3 Incidencia de la Diabetes mellitus	19
1.4 Costes de la Diabetes mellitus	20
1.5 Tipos de Diabetes mellitus.....	20
1.5.1 Diabetes mellitus Tipo 1	21
1.5.2 Diabetes mellitus Tipo 2.....	22
1.5.3 Otros tipos específicos de diabetes.....	23
1.5.4 Diabetes gestacional	23
1.6 Diagnóstico de la Diabetes mellitus.....	24
1.6.1 Diagnóstico de la diabetes gestacional.....	25
1.7 Complicaciones de la Diabetes Mellitus.....	26
1.7.1 Retinopatía diabética.....	26
1.7.2 Nefropatía diabética	27

1.7.3	Cardiopatía diabética.....	29
2	PIE DIABÉTICO.....	31
2.1	Definición Pie diabético	31
2.2	Prevalencia Pie diabético	31
2.3	Costes Pie diabético	33
2.4	Úlceras de Pie diabético	34
2.5	Clasificación de las úlceras de Pie diabético	35
2.6	Etiopatogenia Pie diabético	37
3	NEUROPATÍA DIABÉTICA.....	38
3.1	Definición de la neuropatía diabética.....	38
3.2	Clasificación de la neuropatía:.....	39
3.2.1	Polineuropatía simétrica distal	40
	❖ La neuropatía diabética periférica típica o crónica.....	42
	❖ La neuropatía periférica atípica o aguda	44
3.2.2	Neuropatías focales y multifocales.....	47
3.2.3	Neuropatía autónoma.....	48
	❖ Epidemiología de la Neuropatía autónoma.....	49
	❖ Manifestaciones clínicas de la neuropatía autónoma	50
3.3	Diagnóstico de la neuropatía.....	60

3.3.1	Evaluación de fibras largas	62
❖	Sensibilidad superficial	62
❖	Sensibilidad vibratoria	63
❖	Reflejos tendinosos	64
❖	Estudio de conducción nerviosa.	65
❖	Neuropathy Disability Score	66
❖	Nuevos test para la evaluación de las fibras largas	68
3.3.2	Evaluación de las fibras cortas	68
❖	Percepción del dolor	68
❖	Percepción del umbral de la temperatura	68
❖	Función sudomotora	69
3.3.3	Evaluación de los síntomas neurológicos.	81
3.4	Patofisiología de la neuropatía	82
3.5	Tratamiento de la neuropatía.....	86
3.6	Osteoneuroartropatía de Charcot	90
3.6.1	Etiopatogenia del pie de Charcot.....	90
3.6.2	Factores de riesgo del pie de Charcot	92
3.6.3	Clasificación anatómica del pie de Charcot	93
3.6.4	Presentación clínica del pie de Charcot	94

3.6.5	Diagnóstico por imagen del pie de Charcot.....	95
3.6.6	Tratamiento del pie de Charcot	96
4	ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA.....	98
4.1	Definición de la Enfermedad vascular periférica	98
4.2	Diagnóstico de la enfermedad vascular periférica	99
4.3	Epidemiología de la enfermedad vascular periférica.....	100
4.4	Tratamiento de la enfermedad vascular periférica.....	100
5	ALTERACIONES MORFOFUNCIONALES DEL PIE DIABÉTICO	102
5.1	Deformidades digitales.....	102
5.2	Limitación de la movilidad articular	105
5.3	Presiones plantares	112
6	CLASIFICACIÓN DE RIESGO DEL PIE DIABÉTICO	117
6.1	Universidad de Texas.....	118
6.2	International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF)	119
6.3	Scottish Intercollegiate Guideline Network Risk Assessment (SIGN)	123
6.4	American Diabetes Association	125
6.5	El sistema de Boyko	127
	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	133
	HIPÓTESIS	135

OBJETIVOS.....	137
MATERIAL Y MÉTODOS.....	139
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	139
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	139
2.1 Criterios de inclusión	140
2.2 Criterios de exclusión	141
3. MÉTODO.....	142
3.1 Aspectos éticos y consentimiento informado.....	142
3.2 Protocolo de evaluación inicial de los pacientes.....	143
❖ Datos generales:.....	143
❖ Datos médicos relacionados con la diabetes:.....	143
❖ Antecedentes médicos personales:.....	143
❖ Exploración neurológica:	144
❖ Exploración vascular:.....	147
❖ Deformidades digitales:.....	149
❖ Movilidad articular:	150
❖ Clasificación de riesgo	152
Clasificación IWGDF.....	152
3.3 Protocolo de seguimiento.....	154

4. MEDIDAS DE RESULTADO	155
4.1 Medidas de resultado temporales.....	155
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	156
RESULTADOS	158
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	158
2. MUESTRA INCLUIDA EN EL SEGUIMIENTO	164
2.1 Análisis univariante	164
2.2 Análisis multivariante	171
2.3 Análisis de supervivencia	172
2.4 Análisis multivariante de la supervivencia	191
3. CLASIFICACIONES DE RIESGO	192
3.1 Análisis descriptivo Clasificaciones de riesgo	192
3.2 Sensibilidad y Especificidad Clasificaciones de Riesgo.....	196
3.3 Curvas ROC	197
3.4 Análisis de supervivencia Clasificaciones de Riesgo	199
DISCUSIÓN.....	208
1. Factores de riesgo de la úlcera de pie diabético.....	209
2. Clasificaciones de riesgo.....	227
3. Limitaciones y Fortalezas	235

CONCLUSIONES.....	237
BIBLIOGRAFÍA.....	239
ANEXOS	267

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia comparativa del FID de los años 2013 y la previsión en 2035	18
Gráfico 2. Relación de los pacientes según las clasificaciones de riesgo IWGDF e IWGDF/TFS	163
Gráfico 3. Relación de los pacientes según las clasificaciones de riesgo IWGDF modificada e IWGDF modificada /TFS	163
Gráfico 4. Función de supervivencia para los eventos de ulceración en la muestra de seguimiento.	173
Gráfico 5. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable género.....	177
Gráfico 6. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable retinopatía.	178
Gráfico 7. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable pulsos ausentes.	179
Gráfico 8. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable ausencia de pulso tibial posterior.	180
Gráfico 9. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable presencia de EVP.....	181
Gráfico 10. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable afectación del MSW.....	182
Gráfico 11. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable afectación del biotensiómetro.....	183

Gráfico 12. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable afectación del TFS.	184
Gráfico 13. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable dedo en garra.....	185
Gráfico 14. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable HAV.....	186
Gráfico 15. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable limitación de la 1ªAMTF en carga.	187
Gráfico 16. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable limitación de la 1ªAMTF en descarga.....	188
Gráfico 17. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable antecedentes de úlcera.	189
Gráfico 18. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable antecedentes de amputación.	190
Gráfico 19. Distribución de los pacientes ulcerados según la según la Clasificación del IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.....	193
Gráfico 20. Distribución de los pacientes ulcerados según la según la Clasificación del IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.....	195
Gráfico 21. Curvas ROC de las Clasificaciones de Riesgo.....	197
Gráfico 22. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento.....	203
Gráfico 23. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF/TFS en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento.	204

Gráfico 24. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF modificada en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento..... 205

Gráfico 25. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF modificada/TFS en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento 206

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de úlceras según Wagner	36
Tabla 2. Clasificación de úlceras según la Universidad de Texas	37
Tabla 3. Valores normales del test de la respiración profunda	53
Tabla 4. Valores normales de la proporción de Valsalva.....	56
Tabla 5. Neuropathy disability score	67
Tabla 6. Clasificación de riesgo de la Universidad de Texas	119
Tabla 7. Clasificación de riesgo del IWGDF	120
Tabla 8. Clasificación de riesgo del IWGDF por Peters et al.	121
Tabla 9. Clasificación de riesgo del IWGDF modificada por Lavery et al.	123
Tabla 10. Clasificación de riesgo de SIGN	125
Tabla 11. Clasificación de riesgo de la ADA	126
Tabla 12. Clasificación de riesgo de Boyko et al.	128
Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positivo (LH+) y razón de verosimilitud negativo (LH-) de las clasificaciones de riesgo.....	130
Tabla 14. Datos demográficos de la muestra.	159
Tabla 15. Datos de exploración neurológica y vascular de la muestra.....	160
Tabla 16. Distribución de las deformidades digitales en la muestra a estudio	161

Tabla 17. Distribución de los pacientes con presencia de limitación de la movilidad articular y valor medio de goniometría articular expresado en grados.	162
Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de pacientes con antecedentes de úlcera y antecedentes de amputación	162
Tabla 19. Datos Demográficos de los pacientes que desarrollaron evento de ulceración y los que no durante el periodo de seguimiento.	165
Tabla 20. Asociación entre las variables de exploración vascular y el evento de ulceración.....	166
Tabla 21. Asociación entre las variables de exploración neurológica y el evento de ulceración.....	167
Tabla 22. Asociación entre la presencia de deformidades y el evento de ulceración.....	168
Tabla 23. Relación de los pacientes con presencia de limitación de la movilidad articular y desarrollo de úlcera o no durante el seguimiento.....	169
Tabla 24. Relación de los pacientes según los grados de movilidad articular y el desarrollo de úlcera o no durante el seguimiento.	170
Tabla 25. Relación de los pacientes con historia previa de úlcera o amputación y el desarrollo de úlcera o no durante el seguimiento.	170
Tabla 26. Modelo multivariante de regresión logística del evento de ulceración con las variables cualitativas con asociación en el análisis univariante	171
Tabla 27. Distribución de eventos de ulceración en intervalos de tiempo de 6 meses y proporción acumulada de pacientes con úlcera durante el seguimiento.	172

Tabla 28, Kaplan Meier de evento de ulceración, para las variables cualitativas en la muestra de seguimiento.....	175
Tabla 29. Función de supervivencia de las variables influyentes en la disminución de la supervivencia global de la muestra de estudio, según la estimación de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier.	176
Tabla 30. Modelo de regresión de Cox para el evento de ulceración y para las variables cualitativas con asociación en Kaplan-Meier.	191
Tabla 31. Distribución de pacientes ulcerados y no ulcerados en relación a las categorizaciones de riesgo de las Clasificaciones del IWGDF e IWGDF/TFS.	192
Tabla 32. Distribución de pacientes ulcerados y no ulcerados en relación a las categorizaciones de riesgo de las Clasificaciones del IWGDF modificada e IWGDF modificada/TFS.	194
Tabla 33. Valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y LHR+ de cada clasificación de riesgo.	196
Tabla 34. Área bajo la Curva de las Clasificaciones de riesgo	198
Tabla 35. Pacientes que han desarrollado úlcera durante el seguimiento a los intervalos de 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses según la Clasificación del IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.....	199
Tabla 36. Pacientes que han desarrollado úlcera durante el seguimiento a los intervalos de 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses según la Clasificación del IWGDF modificada y la clasificación IWGDF modificada/TFS.....	200
Tabla 37. Función de supervivencia los sistemas de clasificación de riesgo IWGDF e IWGDF/TFS en la disminución de la supervivencia global de la muestra de estudio, según la estimación de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier.....	201

Tabla 38. Función de supervivencia los sistemas de clasificación de riesgo IWGDF modificada e IWGDF/TFS modificada en la disminución de la supervivencia global de la muestra de estudio, según la estimación de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier.	202
Tabla 39. Comparación de los resultados obtenidos en esta tesis frente a otros estudios en relación a la muestra, periodo de seguimiento y prevalencia de desarrollo de UPD.	209
Tabla 40. Relación de los factores de riesgo epidemiológicos de desarrollo de úlcera de pie diabético respecto a otros estudios	216
Tabla 41. Registro de datos personales del paciente.....	270
Tabla 42. Registro de datos relacionados con la DM	271
Tabla 43. Registro de antecedentes personales del paciente.....	271
Tabla 44. Registro de datos de la exploración vascular del paciente.....	272
Tabla 45. Registro de datos de la exploración neurológica del paciente.	272
Tabla 46. Registro de las deformidades digitales del paciente.....	273
Tabla 47. Registro de la movilidad articular.....	273
Tabla 48. Registro de los antecedentes de úlcera y amputación del paciente..	273
Tabla 49. Registro de seguimiento del paciente	274

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Respuesta normal del ritmo cardiaco y la presión sanguínea al levantarse	54
Figura 2. Hipotensión ortostática severa durante la posición supina.	54
Figura 3. La proporción de Valsalva	55
Figura 4. Resultados Prueba QSART.	72
Figura 5. Prueba de la huella del sudo	73
Figura 6. Resultados del test de la termorregulación del sudor.....	74
Figura 7. Respuesta simpática de la piel.....	76

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g.....	144
Imagen 2. Exploración mediante el MSW	145
Imagen 3. Representación de los puntos explorados mediante el MSW	145
Imagen 4. Representación de los puntos explorados mediante el MSW	145
Imagen 5. Biotensiómetro de Horwell.....	145
Imagen 6. Representación de los 5 puntos explorados mediante el biotensiómetro	145
Imagen 7. Exploración mediante el TFS. Parche color azul, resultado compatible con afectación de la función sudomotora.....	146
Imagen 8. Exploración mediante el TFS. Parche color mixto, resultado compatible con afectación de la función sudomotora.....	146
Imagen 9. Exploración mediante el TFS. Parche color rosa, resultado compatible con la normalidad.....	146
Imagen 10. Imagen 10. Palpación de pulso pedio	147
Imagen 11. Imagen 11. Palpación de pulso tibial posterior.....	147
Imagen 12. Medición de la presión arterial sistólica de la arteria radial mediante doppler portátil para cálculo de ITB.....	148
Imagen 13. Medición de la presión arterial sistólica de la arteria pedia mediante doppler portátil para cálculo de ITB.....	148
Imagen 14. Dispositivo para realización del IDB	148

Imagen 15. Aplicación de los manguitos del dispositivo en el primer dedo del pie para realización del IDB.....	148
Imagen 16. Deformidad de dedo en garra	150
Imagen 17. Deformidad de dedo en martillo	150
Imagen 18. Deformidad de dedo supraductus	150
Imagen 19. Deformidad de HAV.....	150
Imagen 20. Deformidad de Taylor Bunion	150
Imagen 21. Medición del rango de movilidad de la articulación tibioperonea astragalina con rodilla en extensión.....	151
Imagen 22. Medición del rango de movilidad de la articulación tibioperonea astragalina con rodilla en flexión.	151
Imagen 23. Medición del rango de movilidad de la 1ª articulación metatarsofalángica con el paciente en descarga.....	152
Imagen 24. Medición del rango de movilidad de la 1ª articulación metatarsofalángica con el paciente en carga.	152

Resumen

RESUMEN

Palabras clave: pie diabético, neuropatía diabética, exploración neurológica, función sudomotora, clasificación de riesgo de pie diabético.

Introducción

Una de las complicaciones más debilitantes de la Diabetes *mellitus* (DM) es la neuropatía diabética, siendo la polineuropatía diabética simétrica distal la forma más frecuente en pacientes con diabetes, y relacionada con un alto riesgo de ulceración del pie a causa de la pérdida de la sensibilidad.

La neuropatía autónoma es un subtipo de neuropatía diabética que afecta a diferentes órganos y sistemas (digestivo, genitourinario, cardiovasculares, etc.) y su manifestación en los pies se refleja mediante una disfunción sudomotora y vasomotora.

El diagnóstico clínico de la neuropatía se basa en la exploración del nervio lesionado, y las diferentes pruebas clínicas evalúan el tamaño (fibras grandes o pequeñas) o la función (autonómicas, fibras sensoriales o motoras) de las fibras nerviosas.

En la práctica cotidiana, el examen clínico es la prueba de oro del diagnóstico de la neuropatía, sin embargo, a menudo es reconocida o diagnosticada de forma tardía. Las pruebas más utilizadas para la evaluación de la neuropatía sensorial son el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g (MSW) y el biotensiómetro o diapasón de 28 Hz, que exploran las fibras largas mielinizadas A (tipos alfa y beta).

Recientemente, se han descrito pruebas de diagnóstico de la función autónoma en base a la evaluación de la función sudomotora, mediante la aplicación de un parche indicador en la zona plantar del pie, para determinar la integridad simpática de la piel y la innervación colinérgica por fibras pequeñas tipo C no mielinizadas autonómicas.

La principal utilidad del test de la función sudomotora (TFS) es su capacidad para reconocer los pacientes con neuropatía subclínica y establecer el riesgo de desarrollar una UPD de forma precoz.

Los sistemas de clasificación de riesgo del paciente diabético son herramientas útiles para la categorización del paciente según el riesgo que presenta para

desarrollar una úlcera en el pie. Existen numerosos sistemas de clasificación, pero todos ellos evalúan la neuropatía diabética según los resultados del test del MSW y/o biotensiómetro, instrumentos con una dudosa precisión diagnóstica. Por ello, en nuestra investigación, queremos evaluar la utilidad del TFS dentro de estos sistemas de clasificación de riesgo, y determinar la herramienta diagnóstica más sensible y específica a la hora de reconocer al paciente susceptible de padecer una UPD.

Hipótesis:

El test de evaluación de la función sudomotora presenta mayor precisión diagnóstica para clasificar el riesgo del paciente diabético a desarrollar una úlcera en el pie frente a otras pruebas clínicas convencionales.

Objetivos:

1. Evaluar de forma prospectiva los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de una UPD.
2. Comparar la categorización de riesgo de desarrollo de una úlcera en el pie dependiendo de los diferentes sistemas de clasificación, en base al diagnóstico de la neuropatía por diferentes métodos de diagnóstico clínico.
3. Definir la prueba de diagnóstico clínico de la neuropatía que permite de forma más temprana la identificación del riesgo del paciente de desarrollar una úlcera en el pie.
4. Identificar la prueba diagnóstica clínica de exploración neurológica más precisa para clasificar el riesgo del paciente en el desarrollo de UPD.

Material y Método

Diseño y población de estudio

Estudio observacional de seguimiento prospectivo durante un periodo comprendido entre julio del 2011 y abril del 2015, llevado a cabo en una cohorte de 263 pacientes con DM sin úlcera activa en el pie que acuden a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad que acuden a consulta programada a la Unidad de Pie diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.
- Pacientes diabéticos Tipo 1 o Tipo 2 independientemente del tratamiento farmacológico que reciban para el control de su enfermedad, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).
- Capacidad adecuada del paciente para colaborar en las exploraciones y cumplimentación del registro de datos, presentando una marcha autónoma sin necesidad de ayudas de apoyo, tales como muletas, silla de ruedas, etc., y con las capacidades cognitivas inalteradas.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con presencia de úlcera en el momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes con amputación transmetatarsiana o amputación mayor infra o supracondílea.
- Otras causas de neuropatía no diabética.
- Pacientes con lesiones nerviosas periféricas
- Pacientes con otras causas de sequedad de la piel plantar.
- Pacientes medicados con corticoesteroides, antihistamínicos, psicoactivos, diuréticos o Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, que impidan la sudoración.
- Pacientes con enfermedades reumáticas de tipo inflamatorio.
- Pacientes que presenten de forma activa o crónica una artropatía de Charcot.

Protocolo de evaluación inicial y seguimiento

Se recogieron las variables correspondientes a las siguientes evaluaciones:

- Datos generales del paciente.
- Datos médicos relacionados con la diabetes.
- Antecedentes médicos personales del paciente.
- Exploración neurológica mediante el MSW, Biotensiómetro y TFS.
- Exploración vascular: palpación de pulsos, índice tobillo-brazo e índice dedo-brazo.
- Registro de deformidades digitales.
- Evaluación de la movilidad articular de tobillo y primera articulación metatarsofalángica.
- Antecedentes de úlcera y/o amputación del paciente.

En base a los resultados obtenidos de las exploraciones anteriores se clasificó al paciente según las siguientes Clasificaciones de riesgo de pie diabético: Grupo Internacional de Pie Diabético (International Working Group of Diabetic Foot, IWGDF) e IWGDF modificada (grupo 0: sin ND; grupo 1: ND o enfermedad vascular periférica (EVP), sin deformidad; grupo 2: ND y deformidad o EVP; grupo 3: Historia de úlcera o amputación).

En ambas clasificaciones se consideró neuropatía cuando al menos un test de exploración neurológica presentaba resultados alterados (MSW y/o Biotensiómetro) y para cada una de las anteriores clasificaciones de riesgo se realizó la correspondiente categorización del paciente considerando la presencia de neuropatía cuando el (TFS) se encontraba afectado.

Resultados

Se reclutaron 263 pacientes a los que se les realizó una media de seguimiento de $41,55 \pm 3,5$ [35-48] meses. De los 263 pacientes incluidos, 60 (22,8%) pacientes desarrollaron úlcera de pie diabético durante el seguimiento.

A continuación se muestran las variables que obtuvieron significación estadística respecto al desarrollo de úlcera de pie diabético y el riesgo proporcional al padecimiento de la misma.

El género masculino (0,001; OR 2,7 IC[1,4-5]), la retinopatía diabética (0,030; OR 2,05 IC[1,06-3,9]), la enfermedad vascular periférica (0,000; OR 3,7 IC[1,8-7,5]), la ausencia de palpación de pulsos(0,016; OR 2,3 IC[1,1-4,8]) la ausencia de pulso tibial posterior (0,000; OR 3,8 IC[2,1-7,1]), la presencia de neuropatía (0,000; OR 5 IC[2,5-10]), la afectación de la sensibilidad superficial evaluada mediante el MSW (0,000; OR 7,8 IC[3,8-15,9]), la afectación de la sensibilidad vibratoria explorada mediante el biotensiómetro (0,000; OR 5,1 IC[2,6-10]), la afectación de la función sudomotora evaluada mediante el TFS (0,000; OR 8,9 IC[3,4-23,2]), la presencia de deformidades digitales (0,03; OR 1,9 IC[1-3,7]), la presencia de dedo en garra (0,001; OR 2,7 IC[1,5-4,9]),la limitación de la movilidad articular de la 1ª articulación metatarsofalángica (1ªAMTF) en carga (0,004; OR 3 IC[1,3-6,4]) y en descarga (0,004; OR 2,9 IC[1,3-6,3]), la historia previa de úlcera en el pie (0,000; OR 15,4 IC[7,3-32,4]) y la historia previa de amputación (0,000; OR 33,5 IC[7,3-151,7]). En el análisis multivariante, la afectación de la función sudomotora (0,000; OR 11,7 IC [3,3-41,05]), los antecedentes de úlcera (0,000; OR 7,5 IC [3-18,4]) y los antecedentes de amputación (0,014; OR 11,1 IC [1,6-76,6]) fueron las variables con diferencias significativas.

En el análisis de supervivencia las mismas variables mostraron asociación estadísticamente significativa con el padecimiento de úlcera.

Fue evaluada la precisión diagnóstica de los sistemas de clasificación de riesgo de pie diabético IWGDF, IWGDF/TFS, IWGDF modificada e IWGDF/TFS modificada encontrando una sensibilidad de 83,33% (73,07-93,60), 100% (99,17-100), 83,33% (73,07-93,60) y 100% (99,17-100) respectivamente, una especificidad de 50,74 (43,62-57,86), 52,71% (45,60-59,82), 31,53% (24,89-38,16) y 31,37% (25,17-38,30) respectivamente, un valor predictivo positivo de 33,33% (25,46-41,21) 30,15% (23,52-36,78) 34,25% (26,21-42,29) y 29,70% (23,15-36,25) respectivamente y un valor predictivo negativo de 91,15 (85,47- 96,83), 100% (99,22-100), 91,45% (85,96-96,95) y 100% (99,24-100)respectivamente. La precisión diagnóstica de cada sistema fue evaluado mediante el área bajo la curva ROC, siendo de 0.776, 0.816, 0.800 y 0.845 respectivamente.

Discusión

Las clasificaciones de riesgo del paciente diabético introducen la neuropatía diabética en los primeros niveles de riesgo (nivel 1 o 2). Sin embargo, no existe un consenso respecto a cuales o cuantos test de exploración neurológica son necesarios para considerar a un paciente como neuropático, ya que no hay unanimidad entre los autores de cuál es el instrumento de exploración clínica que realiza con mayor precisión el diagnóstico de la neuropatía diabética, dificultando el proceso de clasificar al paciente con esta afectación. La mayoría de las clasificaciones de riesgo descritas en la bibliografía evalúan la neuropatía diabética mediante el MSW, biotensiómetro o diapasón, instrumentos que ya en algunos estudios se ha dudado de su precisión diagnóstica. Podemos observar que el TFS por sí sólo muestra casi un 100% de precisión en el riesgo de desarrollo de UPD, ya que se vio afectado en 92% de los pacientes que se ulceraron al final del periodo de seguimiento del estudio. En cambio, los test de exploración estándar no fueron tan precisos a la hora de predecir el riesgo del paciente, ya que clasificaron a un 17% de los pacientes que se ulceraron dentro del grupo sin riesgo de padecer UPD.

Los resultados de esta investigación esclarecen que es necesario un nuevo sistema de clasificación de riesgo donde se incluya el TFS como evaluación del paciente neuropático. La utilización de los métodos estándar como test clínicos de evaluación de la neuropatía diabética está provocando un infradiagnóstico de la misma y una subcategorización del paciente de riesgo en una categoría inferior a la indicada.

Conclusiones

1. Los factores de riesgo generales que influyen en el desarrollo de una úlcera de pie diabético son, el género masculino, la retinopatía diabética, la enfermedad vascular periférica, la neuropatía diabética, las deformidades digitales y los antecedentes de úlcera y amputación.
2. Los factores de riesgo con mayor influencia en el desarrollo de úlceras de pie diabético, de acuerdo con los resultados del modelo multivariante, son los

antecedentes de úlcera, antecedentes de amputación y la afectación de la función sudomotora.

3. El test de la función sudomotora permite categorizar al paciente en un grupo de riesgo más alto dentro del sistema de clasificación de riesgo del pie diabético, favoreciendo la prevención de padecer lesiones en el pie.
4. Los test estándar de exploración neurológica, monofilamento de Semmes-Weinstein y biotensiómetro, categorizan al paciente en grupos de riesgo más bajos en relación a la probabilidad de desarrollar úlceras de pie diabético.
5. El sistema de clasificación de riesgo según los resultados del test de la función sudomotora permite la identificación de riesgo del paciente diabético a desarrollar una úlcera en el pie de forma más temprana, mostrando una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo.
6. El sistema de clasificación de riesgo según los resultados del test de la función sudomotora muestra mayor precisión diagnóstica que los sistemas de clasificación según los resultados de los test estándar de exploración neurológica.

Summary

SUMMARY

Key words: diabetic foot, diabetic neuropathy, neurological examination, sudomotor function, diabetic foot risk classification.

Introduction

One of the major debilitating complications of Diabetes *mellitus* (DM) is diabetic neuropathy (DN), and diabetic distal symmetric sensorimotor polyneuropathy is the most prevalent form in patients with diabetes. Loss of sensation in the feet is associated with an increased risk of foot ulceration in DN.

Autonomic neuropathy is a subtype of diabetic neuropathy that affects different organs systems (gastrointestinal, genitourinary, cardiovascular, etc.). When autonomic neuropathy affects the foot, this is reflected by sudomotor and vasomotor dysfunction.

The clinical diagnosis of neuropathy is based on the exploration of the injured nerve, and the different clinical tests evaluate the size (large or small fibers) or (autonomic, sensory or motor fibers) function of nerve fibers.

In everyday practice, clinical evaluation is the key of diagnosis, however, neuropathy may be often unrecognised or diagnosed late. The most widely used tests for diagnosis of sensory neuropathy are the 10-g Semmes-Weinstein Monofilament (SWM) and the biothesiometer or 128-Hz tuning fork, which explore the large myelinated A-fibers (α and β types).

Recent diagnostic autonomic function tests have been described based on the evaluation of sudomotor function by applying an indicator patch on the plantar aspect, to evaluate the integrity of skin sympathetic cholinergic innervation by autonomic small unmyelinated C-fibers.

The main utility of sudomotor function test (TFS) is its ability to recognize patients with subclinical neuropathy and the capacity for evaluate early the risk of developing diabetic foot ulcer (DFU).

The risk classification systems of diabetic patient are useful tools for categorizing patients according to risk to develop a foot ulcer. There are many classification systems, but all of them, assessed diabetic neuropathy by SWM and / or biothesiometer results. Therefore, in our research, we evaluate the usefulness of

TFS results into the risk stratification systems, and determinate the most sensitive and specific diagnostic tool for recognise risk for develop DFU.

Hypothesis:

The assessment test from sudomotor function has better diagnostic accuracy when it comes to classify the risk of diabetic patients that could develop a foot ulcer compared with conventional clinical trials.

Aims:

1. To evaluate the risk factors that could affect influence the development of diabetic foot ulcer prospectively.
2. To compare the stratification of risk for developing a foot ulcer according to the different classification systems, based on the diagnosis of neuropathy by different methods of clinical diagnosis.
3. To define the neurological screening test that allows early identification of patient's risk developing a foot ulcer.
4. To identify the most accurate neurological screening test to classify the patient's risk developing diabetic foot ulcers.

Material and Methods

Research design and patients

Follow-up prospective study was performed on 263 patients from the Diabetic Foot Unit of the Complutense University of Madrid enrolled consecutively between July 2011, and April 2015.

Eligibility criteria

- Patients of both sexes older than 18 years who came an appointment to the Diabetic Foot Unit of the University Clinic of Podiatry, Complutense University of Madrid.
- Patients with diabetes Type 1 or Type 2 independently of treatment to control their disease, according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA).

- Adequate capacity of the patient to collaborate in the exploration and without support aids, such as crutches, wheelchairs, etc., and cognitive abilities unchanged.
- Patients who must agree to participate in the study by signing the informed consent.

Exclusion criteria

- Patients with active ulcers.
- Patients who had undergone transmetatarsal or major amputations.
- Other potential causes of neuropathy.
- Patients with peripheral nerve injury.
- Patients with other causes of plantar dry skin.
- Thyroid disease
- Patients with skin diseases
- Patients with inflammatory rheumatic diseases.
- Patients who had acute or chronic Charcot's foot.

Initial assessment and follow-up

The following tests and assessments were done:

- General information about the patient.
- Diabetes related data.
- Medical history of the patient.
- Neurological examination by Semmes-Weinstein monofilament, biothesiometer and SFT.
- Assessment of peripheral vascular disease: pulses palpation, ankle-brachial index and toe-brachial index.
- Deformities registered.
- Assessment of joint mobility: passive range of movement of the first metatarsophalangeal (1st MPJ) and ankle joint.
- History of ulcer and / or amputation

Based on the previous assessment the patient was classified according to the following risk stratification system for diabetic foot ulcers: International Working Group of Diabetic Foot (IWGDF) and IWGDF modified.

Neuropathy was considered when at least one test had abnormal results (MSW and / or biothesiometer) in both classifications. The same risk stratification of the patient was performed when the SFT was affected.

Results

The study included 263 patients who underwent a mean follow-up of 41.55 ± 3.5 [35-48] months. Of the 263 patients enrolled, 60 (22.8%) patients developed diabetic foot ulcer during follow-up.

The following variables obtained statistical significance for develop diabetic foot ulcer: male gender (0.001; OR 2.7 CI[1.4-5]), diabetic retinopathy (0.030; OR 2.05 CI[1.06 to 3.9]), peripheral vascular disease (0.000; OR 3.7 CI[1.8 to 7.5]), the absence of pulse palpation (0.016; OR 2.3 CI[1.1 to 4.8]) the absence of posterior tibialis pulse (0.000; OR 3.8 CI[2.1 to 7.1]), the presence of diabetic neuropathy (0.000; OR 5 CI[2.5-10]), neuropathy assessed by MSW (0.000; OR 7.8 CI[3.8 to 15.9]), neuropathy explored by biothesiometer (0.000; OR 5.1 CI[2.6-10]), assessment sudomotor function by SFT (0.000; OR 8.9 CI[3.4-23.2]), the presence of digital deformities (0.03; OR 1.9 CI[1-3.7]), presence of claw toe (0.00; OR 2.7 CI[1.5 -4.9]), limited 1st MPJ in loading (0.004; OR 3 CI[1.3-6.4]) and off-loading (0.004, OR 2.9 CI[1.3-6.3]), previous history of foot ulcer (0.000; OR 15.4 CI[7.3-32.4]) and the previous history of amputation (0.000; OR 33.5 CI[7.3-151.7]). In multivariate analysis, the SFT (0.000; 11.7 [3.3 -41.05]), history of previous ulcer (0.000, 7.5 [3-18.4]) amputation (0.014; OR 11.1 CI [1.6-76.6]) were the variables with significant association with develop diabetic foot ulcer.

In survival analysis the same variables described previously showed statistically significant association with ulcer disease.

It was evaluated the diagnostic accuracy of risk classification systems for diabetic foot: IWGDF, IWGDF / SFT, IWGDF modified and IWGDF / SFT modified and was found a sensitivity of 83.33% (73.07-93.60), 100 % (99.17 to 100), 83.33% (73.07-93.60) and 100% (99.17-100) respectively of 50.74 specificity (43.62-57.86), 52 71% (45.60-59.82), 31.53% (24.89-38.16) and 31.37% (25.17-38.30), respectively, 33.33% PPV (25 , 46-41.21) 30.15% (23.52-36.78) 34.25% (26.2-42.29) and 29.70% (23.15-36.25) respectively and VPN of 91.15 (85.47- 96.83), 100% (99.22-100), 91.45% (85.96-96.95)

and 100% (99.24-100) respectively. The diagnostic accuracy of each system was evaluated by the area under the curve: 0.776, 0.816, 0.80 and 0.845 respectively.

Discussion

Risk classifications of diabetic patients introduce diabetic neuropathy in the early levels of risk (level 1 or 2). However, there is no consensus on which or how many test neurological screening are needed to consider a patient as neuropathic. There is no unanimity among the authors about what is the most accurate clinical test for diagnosis diabetic neuropathy. The risk stratification systems evaluate diabetic neuropathy by MSW and biothesiometer in the literature, but some studies have already doubts about its diagnostic accuracy.

In our study, SFT shows 100% of accuracy for predict the risk of development diabetic foot ulcer, because it was affected in 92% of patients that developed an ulcer at follow-up period.

The results of this research clarify that is needed to include SFT in the risk classification system because when the standard test are used under-diagnosis for diabetic neuropathy is developed and under-stratification of risk is caused.

Conclusions

1. General risk factors that impact the development of diabetic foot ulcer are, male gender, diabetic retinopathy, peripheral vascular disease, diabetic neuropathy, digital deformities and history of ulcer and amputation.
2. According to the results of the multivariate model, main risk factors that influence the development of diabetic foot ulcers are history of ulcer, history of amputation and sudomotor dysfunction.
3. Sudomotor function test categorize the patient into a higher risk group within risk stratification system for diabetic foot, encouraging the prevention for develop diabetic foot ulcer.
4. Patients were categorized by standard neurological assessment, Semmes-Weinstein monofilament and biothesiometer, into low risk group in relation to the likelihood of developing diabetic foot ulcers.

5. The risk classification system according to the sudomotor function results allows identifying earlier diabetic patients at risk of developing foot ulcer. This risk classification system shows high sensitivity and high negative predictive value.
6. The risk classification system according to the sudomotor function test results shows greater accuracy than risk classification systems according to the standard neurological test results.

Introducción

INTRODUCCIÓN

1 LA DIABETES MELLITUS

1.1 Definición de la Diabetes mellitus

En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Diabetes *mellitus* (DM) como un desorden metabólico de múltiples etiologías, que se caracteriza por la hiperglucemia crónica, alteración de los hidratos de carbono y el metabolismo de las grasas y proteínas, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos (1). La hiperglucemia crónica en la diabetes está asociada a la disfunción y fallo a largo plazo de diferentes órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (2).

1.2 Prevalencia de la Diabetes mellitus

La Federación Internacional de la Diabetes (FID)(3) indica que la prevalencia mundial de la DM en el año 2013 era del 8,3%, con una previsión de 382 millones de casos en el mundo, de los que el 46% no estaban diagnosticados. Se estima que para el año 2035 habrá un incremento de la prevalencia del 55%, aumentando a 205 millones los casos de personas con DM.

Con más de 138 millones de personas afectadas entre 20 y 79 años, el Pacífico Occidental tiene más personas con diabetes que cualquier otra región. La población con diabetes de África es actualmente la más pequeña, con 20 millones de personas y la proyección en Europa en el año 2013 era de 56 millones de personas. A continuación se detalla la prevalencia (%) de diabetes (20-79 años) de regiones de la FID, 2013 y 2035.

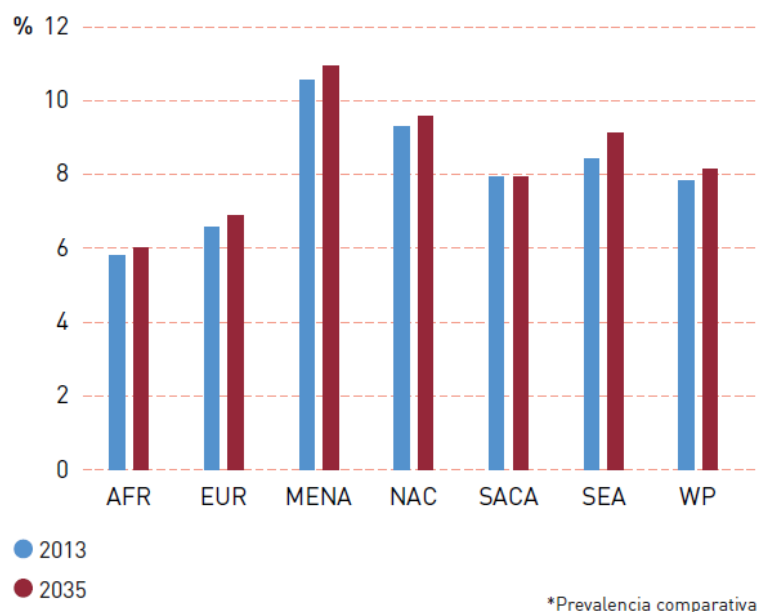


Gráfico 1: Prevalencia comparativa del FID de los años 2013 y la previsión en 2035

AFR: África; EUR: Europa; MENA: Oriente Medio y Norte de África; NAC: América del Norte y Caribe; SACA: América Central y del Sur; SEA: Sudeste asiático; WP: Pacífico Occidental

Debido al envejecimiento de la población, al crecimiento de las ciudades y a la mayor prevalencia de obesidad e inactividad física de la población, el número de personas con DM está aumentando. El cambio demográfico más importante es el aumento de personas diabéticas mayores de 65 años, que se estima que en el año 2030 sean 82 millones en países en desarrollo y 48 millones en países desarrollados.

En España, la evolución de la diabetes ha ido pareja al incremento en el resto del mundo. Entre 2011 y 2013 ha aumentado el número de casos en un 33,41% y la previsión de la IDF para 2035 coincide en que la cifra de diabéticos, como en el conjunto del planeta, se duplicará de 2,8 a 5,1 millones de afectados.

A nivel mundial, cada seis segundos una persona muere de diabetes, siendo la causa de 5,1 millones de muertes en el año 2013. La DM se sitúa la séptima causa de defunción en España, provocando el fallecimiento de más de 25.000 españoles cada año, frente a los 6.300 fallecimientos por cáncer de mama o el millar de muertes del sida.

1.3 Incidencia de la Diabetes mellitus

La incidencia de diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años está en aumento en muchos países (4). Se estima que unos 79.100 niños desarrollan diabetes tipo 1 cada año en todo el mundo, con un incremento anual en torno al 3%. Hay pruebas de que la incidencia está aumentando de forma más pronunciada en algunos países de Europa Central y del Este, en donde la enfermedad es menos frecuente.

Respecto a los países desarrollados de Europa y en Estados Unidos, el incremento de pacientes diabéticos tiende a ser causado principalmente por el aumento de la longevidad, tanto en población general como diabética. De los aproximadamente 497.100 niños que viven con diabetes tipo 1, el 26% vive en la Región de Europa, donde disponemos de estimaciones más fiables y actualizadas de la incidencia, y el 22% en América del Norte y Caribe.

En España, las tasas de incidencia anual son entre 10 y 17 nuevos casos por 100.000 habitantes para el grupo de edad inferior a 15 años y en 10 casos nuevos por 100.000 entre los 15 y 29 años (5).

Los estudios realizados para estimar la incidencia de la DM tipo 2 son menos numerosos y además no siguen una metodología estandarizada, con lo que es más complicado establecer comparaciones entre ellos. Los datos de incidencia de DM tipo 2 en España son escasos y poco concordantes, oscilando entre 9 y 11 nuevos casos por 1.000 habitantes-año (6); 146 casos por 100.000 habitantes/año en la Comunidad de Madrid (7).

1.4 Costes de la Diabetes mellitus

A nivel mundial, el gasto sanitario para la diabetes representó el 10,8% del gasto global, siendo 548.000 millones de USD en 2013. Para 2035, se prevé que este número supere los 627.000 millones de USD. Un paciente con diabetes consume entre 2 y 6 veces más recursos directos que un individuo de edad y sexo similar con otras enfermedades crónicas (6).

Los costes farmacológicos fueron la categoría con mayor peso sobre el coste directo total (38%), seguido por los costes hospitalarios (33%)(8).

En España, según el estudio multicéntrico europeo CODE-2 (*Cost of type 2 diabetes in Europe*) (9) en el que participaron 1.008 pacientes españoles, sólo la DM tipo 2 tendría un coste anual de 2.403 millones de euros. El coste medio por paciente fue de 1.305 euros al año, por lo tanto, para una población nacional de 1,5 millones de enfermos con DM tipo 2, el coste anual global ascendería a 2.000 millones de euros (4,4% del gasto sanitario total español). El coste medio anual por paciente con DM varió entre los 533 y los 1.585 euros (10, 11).

1.5 Tipos de Diabetes mellitus

Graves procesos patogénicos envuelven el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmune de las células β en el páncreas con la deficiencia de insulina, a las anomalías que resultan como consecuencia de la resistencia a la acción de la insulina. Una acción deficiente de la insulina provoca una inadecuada secreción de insulina y /o respuesta disminuida del tejido a la insulina.

Se asigna un tipo de diabetes a cada individuo dependiendo de las circunstancias que presenta en el momento del diagnóstico.

1.5.1 Diabetes mellitus Tipo 1

Se produce una destrucción de las células β , que lleva a la deficiencia absoluta de la insulina.

- La diabetes inmune afecta únicamente del 5-10% de los diabéticos, denominada también diabetes insulino dependiente, tipo 1 o diabetes juvenil. Es el resultado de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas. La tasa de destrucción de células β es ligeramente variable, siendo rápida en algunos individuos, principalmente en niños y adolescentes, y lenta en los adultos.

La cetoacidosis se puede presentar en niños y adolescentes como primera manifestación de la enfermedad. Los adultos, pueden conservar función residual suficiente de las células β para prevenir la cetoacidosis durante algunos años(12).

La etiología de la enfermedad es incierta, aunque el componente genético es evidente, la susceptibilidad genética se ha asociado a varios genes del sistema antígeno leucocitario humano. La concordancia entre gemelos idénticos es cercana al 50%, y la probabilidad de desarrollar DM tipo 1 en hijos de padres con DM tipo 1 es entre 15 y 30 veces mayor que en la población general sin DM (13).

Existen otros factores no genéticos como la infección o componentes nutricionales y toxinas que juegan un rol importante, incluso se relacionan factores medioambientales, aunque están poco definidos(2).

Los pacientes con DM tipo 1 también son propensos a tener otros desordenes autoinmunes como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, enfermedad celiaca, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciosa.

- Diabetes idiopática: en algunas formas de DM tipo 1 no se conoce la etiología. Algunos de estos pacientes tienen insulinopenia permanente y son propensos a la cetoacidosis, pero no existe evidencia de autoinmunidad. La mayoría de los pacientes tipo 1 con esta categoría se encuentran en países como África o Asia.

1.5.2 Diabetes mellitus Tipo 2

Se define, desde la resistencia a la insulina con relativa deficiencia a la insulina, al defecto de la secreción de la insulina con resistencia a la insulina.

Afecta al 90-95% de los diabéticos, también llamada no insulino dependiente, tipo 2 o diabetes del adulto.

Aunque existen numerosas etiologías, la destrucción autoinmune de las células β no ocurre y los pacientes no tienen otras causas de diabetes relacionadas.

Este tipo de diabetes frecuentemente no se diagnostica durante muchos años, porque la hiperglucemia se desarrolla de forma gradual y en los estadios iniciales no es suficientemente severa para el paciente como para notar ningún tipo de síntoma. Por lo tanto inicialmente, y en ocasiones durante toda su vida, estos individuos no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. La cetoacidosis ocurre espontáneamente, relacionada en ocasiones con el estrés o la infección (12). Sin embargo, en algunos pacientes va aumentando su riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares.

El riesgo de padecer este tipo de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la pérdida de actividad física. Ocurre más frecuentemente en mujeres con diabetes gestacional previa y en individuos con hipertensión o dislipemia. Está frecuentemente asociada con la predisposición genética(2).

1.5.3 Otros tipos específicos de diabetes

- Defecto genético de células β : algunas formas de diabetes están asociadas a un defecto monogenético de la función de las células β . Está frecuentemente caracterizada por la hiperglucemia antes de los 25 años.
 - La forma más común es la asociada a la mutación del cromosoma 12 en la transcripción hepática del factor (HNF)- 1alfa.
- Defecto genético de la acción de la insulina: es una causa inusual de la diabetes que resulta de una anomalía genética de la acción de la insulina.
- Fallo en el páncreas exocrino: algunos procesos que lesionan el páncreas pueden causar diabetes. Procesos adquiridos como pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía, y carcinoma pancreático.
- Endocrinopatías: algunas hormonas antagonizan la acción de la insulina (hormona del crecimiento, cortisol, glucagón, epinefrina, etc.). Cantidades excesivas de estas hormonas pueden causar diabetes. Generalmente ocurre en pacientes en los que preexisten defectos en la secreción de la insulina. La hiperglucemia se resuelve cuando el exceso de hormonas se controla.
- Diabetes inducida por drogas o químicos: estas drogas no causan diabetes por ellas mismas, pero pueden precipitar la enfermedad en individuos con resistencia a la insulina.
- Infecciones: ciertos virus están asociados a la destrucción de células β .

1.5.4 Diabetes gestacional

La diabetes gestacional se define como la intolerancia a los hidratos de carbono, con el resultado en hiperglucemia, siendo el inicio o el reconocimiento de la misma durante el embarazo. A diferencia de la diabetes establecida antes del

embarazo, la hiperglucemia en la diabetes gestacional no se determina hasta finales del segundo trimestre, y después de la organogénesis.

Durante muchos años, la diabetes gestacional se definía como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. Aunque en muchos casos se resuelven con el parto, la definición es aplicada tanto si persiste o no la condición después del parto. Esta definición facilita una estrategia uniforme para la detección y clasificación de la diabetes gestacional(12).

A nivel mundial aproximadamente el 7% de los embarazos son complicados con diabetes gestacional, resultando más de 200.000 casos anuales(2) .

En cuanto a DM en el embarazo en España se han descrito prevalencias del 4,5 al 16,1%. (14) En un estudio en 2002 de la diabetes gestacional en el área suroeste de Madrid la incidencia acumulada anual fue del 4,8 (15).

1.6 Diagnóstico de la Diabetes mellitus

La diabetes puede ser diagnosticada según el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) o con la glucosa plasmática (glucemia plasmática en ayunas o glucemia plasmática a las 2-h tras 75g del test de tolerancia a la glucosa).

El criterio diagnóstico para la diabetes fue modificado en el año 2000, pasando de 140mg/dl a 126 mg/dl la glucemia en ayunas (16). La Asociación Americana de Diabetes ha evaluado en el año 2015 una Guía Clínica de estándares de cuidados de la diabetes (12) donde se concreta los siguientes criterios diagnósticos para la DM:

- HbA1c \geq 6.5%. El test debe realizarse en el laboratorio mediante el certificado NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program), estandarizado

según el ensayo DCTT (Diabetes Control and Complications Trial). En ausencia de hiperglucemia los resultados deben confirmarse repitiendo el test.

- Glucosa plasmática en ayunas: $\geq 126 \text{ mg/dL}$ (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas.
- Glucemia plasmática $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L) durante el test de tolerancia a la glucosa oral. El test está descrito por la Organización Mundial de la Salud, utilizando una sobrecarga oral de glucosa de 75g disuelta en agua.
- En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia, crisis de hiperglucemia o una glucosa plasmática al azar de $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L)

1.6.1 Diagnóstico de la diabetes gestacional

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia que aparece en el curso del embarazo. La diabetes gestacional puede desaparecer al término del embarazo o persistir como intolerancia a la glucosa o diabetes clínica (12, 17, 18).

En el año 2013 el Instituto Nacional de Salud (19) desarrolló un consenso para el diagnóstico de la diabetes gestacional que consistía en dos pasos:

- Primer paso: realizar una carga de glucosa de 50 g (sin ayuno) con medición de glucosa en plasma en 1-h, a las 24-48 semanas de gestación en mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes. Si la glucosa en plasma es de $\geq 140 \text{ mg/dl}$ proceder a una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 100 g.
- Segundo paso: La prueba de tolerancia oral a la glucosa de 100 g se debe realizar cuando el paciente está en ayunas. El diagnóstico de la diabetes gestacional se hace si al menos dos de los siguientes cuatro niveles plasmáticos de glucosa se cumpla o sobrepase: medición en ayunas (95 mg/dl) y 1 h (180 mg/dl), 2h (155 mg/dl), 3h (140 mg/dl) después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

1.7 Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Los factores de riesgo de la mortalidad en la DM son la edad del comienzo de la diabetes, el sexo, la duración de la diabetes y los factores deletéreos cardiovasculares como tabaquismo, hipertensión, hiperlipemia y sedentarismo. También pueden incluirse la obesidad, el uso de la insulina y la falta de control de la glucemia. En las personas con diabetes no dependientes de la insulina, presentan marcadores de riesgo y complicaciones como microalbuminuria o retinopatía con un riesgo más alto de mortalidad.

1.7.1 Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es una complicación ocular de origen vascular de la diabetes, caracterizada por la aparición de edemas retinianos y hemorragia ocular, que a largo plazo puede causar graves pérdidas de la agudeza visual o incluso ceguera.

La retinopatía diabética es frecuentemente asintomática incluso en estadios avanzados. Está altamente relacionada con la duración de la diabetes, hiperglucemia crónica e hipertensión arterial (20).

La retinopatía diabética se puede clasificar en una etapa temprana o retinopatía diabética no proliferativa y una más avanzada o retinopatía diabética proliferativa.

Las alteraciones de la retinopatía diabética se producen por el desarrollo de una microangiopatía diabética. La hiperglicemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que llevan a un aumento del Sorbitol. Esto produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares retinales, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hematoretinal.

Según los resultados del estudio europeo EURODIAB (*Proyecto Comunitario de Epidemiología y Prevención de la Diabetes*), el 25,8% de la población diabética

presenta retinopatía no proliferativa en grado leve, el 9,8% en grado moderado y el 10,6% retinopatía proliferativa (21, 22).

Los datos de prevalencia de retinopatía diabética en España varían según la edad, el tipo de DM, su tiempo de evolución y los antecedentes familiares. Los pacientes con DM tipo 1 tienen un riesgo 1,79 veces mayor (IC 95% 1,22-2,63) de tener retinopatía diabética, comparado con los diabéticos tipo 2. Los pacientes diabéticos con una evolución entre 5 a 10 años tienen 2 veces más probabilidad de desarrollar retinopatía diabética (IC 95% 1,62-2,45), comparados con los diabéticos con menos de 5 años de evolución de la enfermedad. Esta probabilidad asciende hasta 5,48 veces (IC 95% 4,33-6,93) en los de más de 15 años de evolución. Tras 20 años de evolución de la enfermedad, prácticamente el 100% de los pacientes con DM tipo 1 y el 60% de los pacientes con DM tipo 2 presentan retinopatía diabética (23-25).

Los recientes avances en los resultados de investigación han demostrado el importante papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por Vascular Endothelial Growth Factor) en la patogénesis de la retinopatía diabética. Estos cambios han incluido el uso casi universal de la tomografía de coherencia óptica para el diagnóstico de edema macular diabético, y el cambio de paradigma en el tratamiento con láser tradicional de liberación intraocular de agentes que tienen efectos anti-VEGF(26).

1.7.2 Nefropatía diabética

La enfermedad renal ocurre en un 20-40% de los pacientes diabéticos siendo la insuficiencia renal es una de las complicaciones crónicas más graves de la DM. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 1, aunque el número de casos es mayor en personas con diabetes tipo 2, por la diferencia proporcional de este tipo de diabetes. También se ha encontrado que el riesgo de nefropatía diabética se incrementa con el tiempo de evolución, en pacientes con descontrol metabólico crónico, con antecedentes familiares de nefropatía

diabética o de hipertensión arterial, antecedentes personales de retinopatía diabética, dislipidemia, infección urinaria recurrente e hipertensión arterial.

El constante aumento de albuminuria (cociente albumina/creatinina $\geq 30\text{mg/g}$) es un indicador precoz de la enfermedad renal en diabetes tipo 1 y un marcador de la progresión de la enfermedad en la diabetes tipo 2(12).

En etapas iniciales la nefropatía diabética se caracteriza por hiperfiltración glomerular y un aumento persistente en la excreción urinaria de albúmina (microalbuminuria 30-299mg/24h). Si no se interviene, la excreción de albúmina aumenta, para convertirse en proteinuria franca. La nefropatía diabética se define como la presencia de proteinuria de más de 0,5g/24hrs.

La microalbuminuria es el índice clínico más precoz y de uso generalizado de diagnóstico de nefropatía diabética, pero en los últimos años se sugiere que una proporción significativa de pacientes con micralbuminuria puede revertir a normoalbuminuria presentando una disminución del filtrado glomerular. Por lo que aún está en estudio identificar biomarcadores para el diagnóstico temprano y estratificación del riesgo de la nefropatía diabética (27).

Existen 5 estadios basados en el filtrado glomerular; la nefropatía se encuentra entre el estadio 4 (filtrado glomerular gravemente disminuido) y el 5(fallo renal), siendo la causa más probable de fallo renal crónico en la población por encima de 50 años (28).

El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior en la población diabética; registrándose anualmente entre 1.200 y 1.500 altas hospitalarias con diagnóstico principal de nefropatía diabética(29). Actualmente la DM es en España la primera causa de inclusión en programas de tratamiento sustitutivo renal incluyendo la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. El porcentaje de personas diabéticas que se les realizó un trasplante renal en España fue del 21%.

El 22,9% de los pacientes con DM tipo 2 controlados por un endocrino tienen insuficiencia renal crónica, pero solo un cuarto de estos habían sido diagnosticados previamente (30, 31).

1.7.3 Cardiopatía diabética

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con diabetes y el mayor contribuidor de costes directos e indirectos. La coexistencia con la diabetes tipo 2 de hipertensión y dislipemia es un claro factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.

La DM se asocia a un amplio espectro de alteraciones cardiovasculares que conducen a la aterogénesis, entre las que destacan la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación y el remodelado vascular.

El término miocardiopatía diabética hace referencia a una entidad nosológica que afecta al miocardio de los pacientes con diabetes y causa un amplio espectro de anormalidades estructurales que llevan a la hipertrofia ventricular izquierda y a la disfunción sistólica y diastólica, o a una combinación de ambas. La cardiopatía diabética esta incompletamente entendida, y es detectada en estadios iniciales, únicamente mediante disfunción diastólica ventricular izquierda(32, 33)

La incidencia de enfermedad cardiovascular es de 2 a 4 veces mayor en pacientes diabéticos que en la población general(34). Es responsable del 70% de las causas de muerte en pacientes diabéticos tipo 2, siendo el 20-30% de los pacientes hospitalizados por infarto de miocardio(35). Los factores de riesgo convencionales, incluyendo hiperlipidemia, hipertensión, tabaco, obesidad, falta de ejercicio y antecedentes familiares contribuyen de forma similar a la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 y en sujetos no diabéticos (36).

La hiperglucemia por si misma está claramente envuelta en predecir la enfermedad cardiovascular. Hay un aumento significativo en el riesgo de muerte

cardiovascular en sujetos con diabetes tipo 2 con los niveles de HbA1c mayores de 7% comparado con diabéticos con niveles menores de HbA1c (37).

2 PIE DIABÉTICO

2.1 Definición Pie diabético

El pie diabético es definido por la OMS como la presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y a diferentes grados de enfermedad vascular periférica, resultados de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida (1).

2.2 Prevalencia Pie diabético

La falta de registros de personas con diabetes provoca carencia de datos confiables en relación a la prevalencia e incidencia del pie diabético (38, 39).

Se estima que entre el 15%-25% de los diabéticos desarrollarán una úlcera en el pie en el transcurso de su enfermedad, siendo el pie diabético una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes junto a la nefropatía y retinopatía (40). Más de la mitad de estas úlceras se infectarán y uno de cada 5 de los casos necesitarán alguna forma de amputación.

La úlcera de pie diabético (UPD) va a ser la precursora de aproximadamente el 85% de las amputaciones de la extremidad inferior en personas diabéticas, constituyendo el 70% de las amputaciones no traumáticas que se realizan a nivel hospitalario en los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos), lo que implica que se produce la amputación de un miembro cada 30 segundos a consecuencia de la diabetes en alguna parte del mundo (40).

Después de la cicatrización de la UPD, la tasa de reulceración a los 5 años es aproximadamente del 70%, y aquellos sometidos a amputaciones de una extremidad inferior (AEI), tienen una probabilidad del 50% de pérdida de la extremidad contralateral en los 3 años siguientes (41).

Las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior son de 15 a 40 veces más frecuentes en pacientes con diabetes que en aquellos sin la enfermedad.

La prevalencia de AEI en España va en aumento en relación con el incremento de la incidencia de personas con diabetes. Un estudio reciente, destaca el aumento en el número de amputaciones menores y mayores en pacientes con DM tipo 2 durante el periodo de 2001 a 2008 (42).

Existen diferentes estudios de tasas de amputaciones mayores en pacientes diabéticos en España (Madrid área 7: 4.6, Málaga: 13.6, Madrid área 3: 19.1 y Gran Canaria: 31.97 por 100.000 habitantes). Las tasas más bajas de amputaciones mayores publicadas en pacientes diabéticos han sido de 2.2 por 100.000 habitantes en Madrid, aunque la comparativa de estas series es difícil debido a la localización, experiencia y diferencias metodológicas en el manejo del pie diabético (43).

Rubio et al.(44) estudiaron la incidencia de AEI no traumáticas en España, observando una reducción significativa en amputaciones mayores en personas con diabetes tras la inclusión en el seguimiento de una Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético (6,1 por 100.000 habitantes por año de 2001-2007 frente a 4,0 por 100.000 habitantes por año de 2008-2011).

Otro grupo español, Martínez-Gómez et al. (45) observaron una disminución significativa en la proporción total de amputaciones mayores (47%) en el periodo de 2001 a 2012 después de la implementación de mejoras en el cuidado del Pie diabético.

López-de Andrés et al (46) han realizado un estudio reciente sobre la incidencia de AEI no traumáticas en España, produciéndose entre 2001 y 2012, 138.012 amputaciones (73.302 menores y 64.710 mayores), siendo el 4,3% procedimientos bilaterales. De todas las AIE, el 65,8% fueron en pacientes con DM (3,1% en DM tipo 1 y 62,7% en DM tipo 2). Además, encontraron que la incidencia de la amputación menor en pacientes con DM tipo 1 disminuyó un 9,84% por año de

2011 a 2008 y permaneció estable hasta 2012. En pacientes con DM tipo 2, se produjo un aumento del 4,29% por año de 2001 a 2004 y posteriormente decreció a 1,85% hasta 2012, asociado probablemente al incremento de mejoras en cuidados de prevención como la inclusión de Unidades de Pie diabético en Hospitales.

La mortalidad hospitalaria después de una amputación mayor o menor estuvo asociada a la edad avanzada en todos los grupos.

La tasa de mortalidad a los 5 años para las personas con amputación de ambos miembros es de aproximadamente un 40%, generalmente como resultado del daño orgánico generalizado. Así mismo, la amputación mayor representa un marcador de mortalidad, con una tasa mayor que el cáncer de colón, cáncer de próstata, cáncer de mama o la enfermedad de Hodgkin (47).

2.3 Costes Pie diabético

El coste del cuidado de una UPD es de 1,5 a 2,4 veces mayor comparado con la de los pacientes diabéticos que tienen úlcera (48).

El coste mundial de la atención de las úlceras del pie diabético se estima en más de 1.5 mil millones de dólares al año. El grado de la ulcera 1 y 2 según la clasificación de Wagner cuesta un promedio de 1.929 dólares, mientras que el grado 3 y 4 o 5 cuesta entre 3.980 y 15.792 dólares (49).

Se ha observado un incremento significativo del coste anual para el tratamiento hospitalario de las úlceras de pie diabético desde 2005 hasta 2010. El número de pacientes que fueron hospitalizados aumentó, y el coste medio ajustado por la hospitalización del paciente se incrementó significativamente con el tiempo de ingreso (50).

En 2007 la diabetes y sus complicaciones costaron en Estados Unidos 174 billones de dólares: 116 billones de dólares en costes directos y 58,3 billones de dólares en

costes indirectos. Las complicaciones de la enfermedad vascular periférica y la neuropatía, que están relacionadas con la ulceración del pie representaron un 31% y 24% de los gastos respectivamente.

En un estudio (51) con 10.000 pacientes diabéticos se observó que la prevención y un apropiado manejo del paciente con pie diabético podía evitar hasta el 50% de las amputaciones. Los autores estimaron que la intervención educativa, enfoque multidisciplinar y cobertura de calzado terapéutico podrían evitar 72%, 47% y 53% de las amputaciones respectivamente.

2.4 Úlceras de Pie diabético

La UPD se define como aquella úlcera que penetra en la totalidad del espesor de la dermis del pie en pacientes con DM.

Se han asociado múltiples etiologías a las úlceras de pie diabético, relacionándose con factores de riesgo como, el género (masculino), la duración de diabetes mayor de 10 años, la edad avanzada de los pacientes, el índice de masa corporal, y otras comorbilidades como retinopatía, neuropatía periférica diabética, enfermedad vascular periférica, el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1C), deformidad del pie, presiones plantares altas, presencia de hiperqueratosis, infecciones e inapropiados hábitos de autocuidado (52).

La literatura ha identificado factores de riesgo relacionados con la diabetes que contribuyen a la AEI y a la ulceración. Hasta la fecha, la mayoría de las UPD han sido causadas por la isquemia, neuropatía o combinación de anomalías neuroisquémicas. El pie isquémico puro representa sólo el 10% de las UPD, siendo el 90% causado por la neuropatía, sola o con la combinación de isquemia. En los últimos años, la incidencia de las úlceras neuroisquémicas ha aumentado, siendo las úlceras actualmente más comunes (38).

Sin embargo, la vía más habitual para desarrollar problemas en los pies de los pacientes con diabetes es la neuropatía sensitiva periférica y la neuropatía autonómica, que conducen a un pie con altas presiones, deformidades de los pies e inestabilidad en la marcha. Como consecuencia de estas altas presiones, el pie va a proteger esas zonas de hiperpresión mediante queratina (hiperqueratosis), que en muchas ocasiones van a ser las precursoras de generar la lesión en un pie insensible afectado por la neuropatía (53).

2.5 Clasificación de las Úlceras de Pie diabético

Shea et al. (54) en 1975 fue uno de los primeros en proponer un sistema de clasificación de úlceras estándar, fue basado principalmente en la profundidad de la úlcera y no se centraba en la presencia o ausencia de infección. Además el sistema no mencionaba la isquemia como un factor de comorbilidad.

El sistema de clasificación de úlceras descrito primero por Meggitt en 1976 y posteriormente el popular por Wagner en 1981 (55) es uno de los más citados, el más aceptado y se usa universalmente como sistema de gradación. El sistema es básicamente anatómico, está basado principalmente en la profundidad de la úlcera y consiste en 6 grados; La infección está incluida en solo uno de los 6 grados y la enfermedad vascular esta solo incluida en las dos últimos grados de la clasificación.

GRADOS	
GRADO 0	Ausencia de úlceras en un pie de alto riesgo.
GRADO 1	Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no tejidos subyacentes.
GRADO 2	Úlcera profunda, penetrando hasta ligamentos y músculos pero no compromete el hueso o la formación de abscesos.
GRADO 3	Úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.
GRADO 4	Gangrena localizada.
GRADO 5	Gangrena extensa que compromete todo el pie.

Tabla 1. Clasificación de úlceras según Wagner

Forrest y Gamborg-Nielsen (56) intentaron aclarar la clasificación de las úlceras con su sistema publicado en 1984. Consiste en 6 grados basándose en la apariencia. Consecuente a dichos grados, a los pacientes se les asignaba un protocolo de tratamiento médico y quirúrgico. Este sistema no incluye profundidad o severidad de la infección de las úlceras.

En 1990 Pecoraro (57) desarrolló un sistema de clasificación basado en 10 estadios y lo comparó con otros sistemas ya publicados. El estudio se realizó en pacientes con úlceras de pie diabético hospitalizados porque requerían alguna forma de AEI. Sus resultados indicaban que varios de los esquemas publicados previamente no aportaban precisión a la hora de clasificar las úlceras de su estudio. En cambio, este sistema de clasificación no mostraba los signos clínicos de enfermedad vascular periférica ni signos clínicos de infección, ni la profundidad de las úlceras. Además, la terminología utilizada para identificar las características de la úlcera era subjetiva y permitía varias interpretaciones.

El Sistema de clasificación de úlceras diabéticas de La Universidad de Texas de San Antonio (58, 59) permite conocer la profundidad, la presencia de infección

en la úlcera y la presencia de signos clínicos de isquemia en la extremidad. Este sistema se basa en etiología de la úlcera según eje horizontal y en la profundidad de la misma según el eje vertical.

	A	B	C	D
I	Superficial, no infectada, no isquémica.	Superficial, infectada, no isquémica.	Superficial, no infectada, isquémica.	Superficial, no infectada, no isquémica.
II	Penetra hasta la capsula o hueso, no infectada, no isquémica.	Penetra hasta cápsula o hueso, infectada, no isquémica.	Penetra a cápsula y hueso, no infectada, isquémica.	Penetra hasta cápsula o hueso, infectada e isquémica.
III	Penetra hasta hueso o absceso, no infectada, no isquémica.	Penetra hasta hueso o absceso, infectada, no isquémica.	Penetra hasta hueso o absceso, no infectada, isquémica.	Penetra hasta hueso o absceso, infectada e isquémica.

Tabla 2. Clasificación de úlceras según la Universidad de Texas

2.6 Etiopatogenia Pie diabético

El carácter multifactorial de las UPD incluye como factores de riesgo para su desarrollo la neuropatía simétrica distal, la enfermedad vascular periférica y las presiones plantares (60).

3 NEUROPATÍA DIABÉTICA

3.1 Definición de la neuropatía diabética

La neuropatía es un término descriptivo que significa “Alteración de la función de los nervios periféricos que ocurre en pacientes con DM en ausencia de otras causas de neuropatía periférica”. El desorden neuropático incluye manifestaciones en el sistema nervioso periférico somático y/o autonómico.

Las diferentes formas de neuropatía diabética (ND) se pueden clasificar según su distribución anatómica (proximal o distal, simétrica o asimétrica, focal, multifocal o difusa), curso clínico (aguda, subaguda o crónica), rasgos característicos (dolorosas o indoloras, sensoriales, motoras, o autonómicas), o según su fisiopatología (61).

Las neuropatías desarrolladas en pacientes con diabetes son heterogéneas por sus síntomas, implicaciones, transcurso de la afectación, variables de riesgo, alteraciones patológicas y mecanismos subyacentes (62). Boulton et al. (63), señalaron que la forma más típica de neuropatía diabética es la polineuropatía crónica y de afectación simétrica y distal (PNSD), que ocurre en el 75% de los casos de las neuropatías diabéticas.

Las neuropatías afectan a diferentes partes del sistema nervioso y presentan diversas manifestaciones clínicas, entre ellas, un alto riesgo de ulceración y su consecuente amputación de la extremidad. Un estudio multicéntrico (64), concluyó que la neuropatía supone siete veces el incremento de riesgo de ulceración de forma anual.

3.2 Clasificación de la neuropatía:

- Polineuropatía simétrica generalizada
 - Polineuropatía crónica sensorimotora
 - Neuropatía de fibras cortas
 - Neuropatía de fibras largas
 - Neuropatía mixta
- Neuropatía sensorial aguda
 - Neuropatía hiperglicémica
 - Neuropatía autonómica periférica
 - Neuropatía sudomotora
 - Autosimpatectomía
- Neuropatía focal
 - Neuropatía craneal
 - Neuropatía miembro-focal
- Neuropatías multifocales
 - Poliradiculopatía lumbar
 - Poliradiculopatía lumbosacra
 - Poliradiculopatía torácica

En años recientes, han sido propuestas numerosas clasificaciones de las variedades de síndromes que afectan al sistema nervioso periférico en la diabetes. La siguiente clasificación está basada en la original propuesta por Thomas et al. (65) y Boulton et al. (63, 66):

3.2.1 Polineuropatía simétrica distal

La polineuropatía diabética simétrica distal (PNSD) es la complicación crónica más común tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2, desarrollándose en respuesta a una hiperglucemia prolongada.

Es un desorden complejo que afecta en diferentes grados, a diferentes secciones nerviosas en diferentes tipos de individuos. Esto hace complicado el diagnóstico mediante un solo test por lo que las recomendaciones de las guías clínicas es que sólo debe diagnosticarse la neuropatía cuando más de un test muestre resultados alterados. La difícil precisión diagnóstica provoca por tanto que no exista una prevalencia clara de esta enfermedad.

Se han definido datos de prevalencia en pacientes con diabetes tipo 1 del 29% con un rango entre 8 y 63%, y en pacientes tipo 2 del 28% con un rango entre 13 y 51%, aunque se considera que en el 20% de los pacientes diagnosticados recientemente de diabetes se observan ya evidencias de PNSD (67).

El estudio EURODIAB identificó una prevalencia de PNSD del 28%, siendo el control glucémico y la duración de la diabetes los principales factores determinantes. En cambio, la prevalencia en pacientes con diabetes tipo 2 es del 10 al 18% con diagnóstico mediante estudios electrofisiológicos (68).

En 1988 la Conferencia de San Antonio de Neuropatía diabética (69), Boulton et al. (63) y la Academia Americana de Neurología, Asociación Americana de Medicina electrodiagnóstica y la Academia de Americana de Medicina Física y Rehabilitación (70) determinaron que era necesario una definición formal de la

PNSD para que en futuros estudios hubiera un consenso en la selección de los pacientes.

Las conclusiones de las definiciones basadas en la evidencia son:

1. Únicamente los síntomas son un diagnóstico pobre para predecir la presencia de PNSD. Muchos síntomas neuropáticos son más exactos que un único síntoma y debe tener mayor peso diagnóstico.
2. Los signos son mejores predictores de la PNSD que los síntomas y deben de tener más peso diagnóstico.
3. Un único examen con resultados alterados tiene menos sensibilidad que múltiples síntomas neuropáticos para predecir la presencia de PNSD, en cambio, en el examen de la polineuropatía se deben buscar una combinación de signos.
4. Un examen simple es tan exacto en el diagnóstico de la PNSD como un sistema complejo de puntuación.

Dyck et al. (71) describieron los **estadios de severidad** de la PNSD:

- Grado 0: sin alteraciones en el estudio de conducción nerviosa.
- Grado 1a: alteraciones en el estudio de conducción nerviosa.
- Grado 1b: alteraciones en el estudio de conducción nerviosa y signos neurológicos típicos de la PNSD pero sin síntomas neurológicos.
- Grado 2a: alteraciones en el estudio de conducción nerviosa con o sin signos (pero si presenta, menos que en 2b) y con síntomas típicos neurológicos.

- Grado 2b: alteraciones en el estudio de conducción nerviosa, grado moderado de debilidad de la dorsiflexión del tobillo con o sin síntomas neurológicos.

Recientemente, el Grupo de Expertos de neuropatía diabética de Toronto (72), propuso una nueva división en dos subgrupos de la PNSD, la típica y la atípica, diferenciándose por las manifestaciones clínicas y su fisiopatología.

❖ **La neuropatía diabética periférica típica o crónica** es simétrica y la variedad más común. Se desarrolla bajo una larga evolución del estado de hiperglucemia, asociada a degeneraciones metabólicas (aumento del flujo del poliol, acumulación de productos finales de la glicación avanzada, estrés oxidativo y alteración de los lípidos) y factores de riesgo cardiovasculares (73). La alteración microvascular, similar a la observada en la retinopatía y nefropatía diabética, aparece asociada con la alteración patológica de las fibras nerviosas.

La neuropatía periférica típica o crónica puede diferenciarse, si su afectación es en las fibras largas, cortas o ambas, sin embargo, en la mayoría de los casos los primeros déficits implican a las fibras nerviosas cortas, caracterizándose en que no existen signos evidentes o daño electrofisiológico aparente. Puede incluir parestesias, disestesias, hiperalgesia, ardor o dolor lacinante y déficit en la percepción de la temperatura. Los síntomas sensoriales suelen ser leves, hormigueo o dolor en quemazón, síntomas que suelen empeorar por la noche (74). Dichos síntomas ocurren en un 96% de los casos en los pies, siendo un 67% de las veces en los dedos (75).

Las fibras nerviosas cortas amielinizadas C controlan la sensación del dolor, la percepción de la temperatura y la función autónoma (76). En el estudio de Pittenger et al. (77) observaron que las alteraciones metabólicas están asociadas con la neuropatía de fibras cortas y que la longitud de las dendritas es un marcador precoz de la neuropatía sensitiva en pacientes con síndrome metabólico.

La neuropatía de fibras largas envuelve tanto a nervios sensitivos como motores, mostrando una distribución de la pérdida sensorial llamada en “guante y calcetín”. La distribución de “entumecimiento o adormecimiento” se asienta distalmente en manos y pies, junto con reducción de la sensibilidad vibratoria, debilidad muscular y disminución o ausencia de reflejos tendinosos (61).

La pérdida de sensibilidad en los pies es la afectación más común en la neuropatía diabética(78). Del 30 al 50% de los pacientes presentan anestesia distal que favorece las lesiones por la insensibilidad a los roces o traumatismos y debido a la disminución de percepción del dolor, las úlceras en el pie son frecuentemente indetectables para el paciente. Su diagnóstico sólo puede hacerse mediante el examen clínico, o en algunos casos, cuando el paciente ya presenta una úlcera insensible en el pie.

La definición de los criterios mínimos para la presencia de PNSD típica son: (61, 72)

1. Posible neuropatía: pueden incluir la presencia de los siguientes signos o síntomas de neuropatía: síntomas de disminución de la sensibilidad, síntomas de sensibilidad positivos (acorchamiento, hormigueo, quemazón o dolor sordo) predominante en los dedos, pies o piernas; signos de disminución de la sensibilidad de forma simétrica o disminución o ausencia de los reflejos aquíleos.
2. Neuropatía probable: la presencia o combinación de signos y síntomas neurológicos incluyendo dos o más de los siguientes: síntomas neurológicos, disminución de la sensibilidad distal, o disminución o ausencia de los reflejos aquíleos.
3. Neuropatía confirmada: la presencia de alteraciones en el estudio de conducción nerviosa y/o signos y síntomas de confirmación de la neuropatía. Si el estudio de conducción nerviosa es normal, se utilizarán estudios validados para la detección de la neuropatía de las fibras pequeñas.

4. Neuropatía subclínica: la presencia de signos o síntomas neurológicos confirmados mediante estudio de conducción nerviosa o un estudio validado de detección de neuropatía de fibras pequeñas.

❖ **La neuropatía periférica atípica o aguda** es diferente de la anterior por el curso que presenta, las manifestaciones asociadas y por el mecanismo de producción. El comienzo de los síntomas suele ser agudo, con variable intensidad de dolor. Asociada a la pérdida de peso repentina o extrema. Los hallazgos electrofisiológicos pueden ser leves o estar ausentes, en consonancia con la afectación predominante de las fibras cortas. El curso es usualmente monofásico o fluctuante en el tiempo (65, 74).

La llamada neuropatía hiperglucémica reversible, ocurre en pacientes recién diagnosticados o con mal control de su glucemia, presentando síntomas sensoriales distales pero sin alteraciones estructurales del nervio. La neuropatía dolorosa aguda que se desarrolla después de la mejora del control glucémico, la llamada "neuritis de insulina" ha sido descrita independiente de la longitud de la fibra alterada, sin ser necesariamente las extremidades inferiores las más gravemente afectadas (79).

La PNSD es la neuropatía periférica más común en la DM, sin embargo no todos los pacientes con diabetes y enfermedad neurológica periférica tienen PNSD causada por la diabetes. Del 10 al 50% de individuos con diabetes presentan otras causas de neuropatía (80):

- Neuropatías iatrogénicas, ambientales, metabólicas y por toxinas: es frecuente como resultado de la ingesta excesiva de alcohol. Domina la afectación sensorial de las fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas y tiene una progresión lenta (81).
- La neuropatía por uremia se presenta típicamente como neuropatía sensitivomotora. Existe una fuerte relación entre la severidad de la neuropatía y el grado de insuficiencia renal crónica. Generalmente la

neuropatía ocurre cuando el aclaramiento de creatinina cae a 5 o 6 ml/min. La etiología de este tipo de neuropatía es desconocida, aunque se asume que es secundaria a la acumulación de toxinas o metabolitos que no se eliminan fácilmente en la diálisis (82).

- Las neuropatías producidas por toxinas ambientales pueden ser debidas a exposición crónica de arsénico, con afectaciones sensoriales, manifestaciones dermatológicas y disfunciones motoras que envuelven principalmente la extremidad superior. El arsénico se encuentra en agua contaminada, conservantes de la madera, pesticidas, etc. Los hexacarbonos se encuentran en la industria de los disolventes y pegamentos. La exposición esporádica puede producir una neuropatía distal sensorimotora, mientras que una exposición mantenida puede llevar a una afectación crónica de los nervios motores y craneales (83).
 - El tratamiento con agentes citotóxicos utilizados en la quimioterapia para el tratamiento del cáncer también pueden producir neuropatía periférica.(84)
- Neuropatías paraproteinéicas: algunas neuropatías periféricas están asociadas con la presencia de cantidades excesivas en sangre de inmunoglobulinas. La neuropatía probablemente sea debida a los anticuerpos que median los componentes de la mielina en la lesión (85). La neuropatía periférica es frecuentemente asociada con desórdenes sistémicos como amiloidosis, melanoma múltiple, macroalbuminuria de Waldenström's, melanoma osteoesclerótico, crioglobulinemia, linfoma no Hodgkin's, leucemias crónicas y enfermedad de Castleman's. En algunos casos, la neuropatía periférica puede preceder las manifestaciones de estos desórdenes sistémicos durante varios años.
 - Déficits de vitaminas: la deficiencia de la vitamina B12 produce una clásica presentación neurológica subaguda combinada con la degeneración de la

médula espinal. La anemia perniciosa es la causa más común de deficiencia de vitamina B12, presentando afectación de las fibras nerviosas largas. La deficiencia puede ser debida a tratamientos con cierta medicación, causando una neuropatía sensorial severa, ataxia sensorial y arreflexia.

- Neuropatía por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): la neuropatía simétrica distal ocurre frecuentemente en individuos infectados con el virus del VIH y posiblemente a consecuencia de la propia infección, terapia farmacológica u otros factores del propio huésped (86).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: se caracteriza por su presentación insidiosa con inestabilidad y pérdida de sensibilidad. La afectación no es precedida de infección bacteriana ni viral. El pico de prevalencia es en la sexta o séptima década de la vida y la afectación de las fibras largas es más destacada que la de las fibras cortas. Los reflejos están frecuentemente abolidos (87).
- Neuropatías hereditarias: es un grupo heterogéneo de neuropatías que se presentan con diferentes combinaciones de desórdenes motores, sensoriales y autonómicos.
 - La neuropatía hereditaria sensorial y motora tipo 1 (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) es la neuropatía hereditaria más común. Se presenta en la primera década de la vida con progresión gradual, alteraciones esqueléticas características como pie cavo y dedos en garra. Presenta inestabilidad y atrofia muscular distal, hiporreflexia y pérdida sensorial en varios grados.
 - La neuropatía hereditaria sensorial y autonómica es autosómica dominante. Radiculopatía sensorial hereditaria que se presenta en la segunda década de la vida. Presentan dolor distal que se asocia a la pérdida de sensibilidad implicando a la percepción nociceptiva y térmica. Se acompaña de anhidrosis, úlceras tróficas, lesiones acrales y

fracturas de estrés. Se asocia a la mutación en el gen SPTLC1 en el cromosoma 9q22.1-q22.3 (88).

- La polineuropatía amiloide familiar es una manifestación autosómica dominante donde el precursor amiloide es la mutación de una proteína. Sus afectaciones más características son el dolor neuropático sensorimotor que se acompaña del síndrome del túnel tarsiano, nefropatía y cardiomiopatía (89).
- Neuropatías paraneoplásicas: este tipo de neuropatías son raras, con complicaciones neuroinmunológicas y procesos de malignidad. Los tumores más comunes que se asocian con este síndrome son el carcinoma de pulmón de células pequeñas, el carcinoma de ovario, carcinoma de mama y linfoma. La afectación neurológica debe preceder al diagnóstico de la malignidad, siendo la presentación sensorial la más común (90).

3.2.2 Neuropatías focales y multifocales

Las neuropatías focales o multifocales pueden llevarse a cabo por mecanismos como traumatismos repetitivos, compresión del nervio, isquemia o un proceso inflamatorio. Pueden ocurrir tanto al inicio del diagnóstico de la diabetes como en el transcurso de la enfermedad.

Las mononeuropatías suelen ser de aparición repentina, debido a la participación del nervio mediano (5,8% de las neuropatías diabéticas), nervio cubital (21%), nervio radial (0,6%) o nervio peroneal común, que produce la caída del pie.

Las neuropatías craneales son extremadamente raras (0,05%), ocurren a través de infartos microvasculares, que en su mayoría se resuelven espontáneamente en varios meses. Suele ocurrir como resultado de inflamación, microvasculitis y/o isquemia, afectando a los nervios que inervan los músculos extraoculares, especialmente el oculomotor, abducens y el patético

Las neuropatías amiotrofias ocurren de forma típica en pacientes con diabetes tipo 2, afectando a las raíces espinales de L2, L3 y L4. Las características clínicas son el dolor neuropático severo uni o bilateral, debilidad muscular, atrofia en la musculatura proximal del muslo y el reflejo rotuliano suele estar ausente. La enfermedad suele resolverse en un periodo de seis meses a un año (74).

3.2.3 Neuropatía autónoma

La neuropatía autónoma es un subtipo de polineuropatía periférica que acompaña a la diabetes, desorden que incluye manifestaciones en los componentes periféricos del sistema nervioso autónomo (SNA). La neuropatía autónoma afecta a las fibras sensoriales, motoras y vasomotoras que inervan un gran número de sistemas orgánicos (cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, etc.) (72). Es la complicación menos reconocida y entendida de la diabetes, a pesar de su impacto en la morbilidad y calidad de vida en las personas con la enfermedad (91).

El sistema nervioso autónomo se divide en sistema parasimpático y sistema simpático:

El sistema nervioso parasimpático se origina en el tronco del encéfalo. Es responsable de la regulación de órganos internos, del descanso, de la digestión y las actividades que ocurren cuando el cuerpo está en reposo, como el sueño.

Es la porción del sistema nervioso autónomo que se encarga de la conservación y restauración de la energía, reduce el ritmo cardíaco y la presión sanguínea, facilita la digestión, absorción de los nutrientes y excreción de los productos de deshecho. Algunas actividades mediadas por el sistema parasimpático son, el lagrimeo, contracción de los bronquios, la producción de saliva, disminución de la frecuencia cardíaca, aumento de los movimientos de contracción del estómago, disminución de la tensión arterial y aumento de la secreción de orina.

El sistema nervioso simpático es la parte del SNA que permite al cuerpo estar preparado para el miedo, la huida o la lucha. Este sistema nos prepara para la acción y el que media en la respuesta de estrés hormonal.

Permite respuestas como el aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y el gasto cardíaco, dilata los bronquios y las pupilas, estimula las glándulas suprarrenales, además de la desviación del flujo sanguíneo de la piel a los músculos esqueléticos. La sudoración excesiva o hiperhidrosis en manos, axilas o cara se relaciona con una hiperestimulación del sistema simpático.

Existen varios órganos que están doblemente inervados, reciben fibras del sistema parasimpático y simpático del sistema nervioso autónomo. El nervio vago (el más largo del sistema autónomo) cuenta con aproximadamente el 75% de la actividad parasimpática.

La neuropatía autónoma puede ser clínicamente evidente o manifestarse de forma subclínica, mediante disfunción de uno o más órganos.

Los síntomas clínicos de la neuropatía autónoma generalmente no ocurren hasta un tiempo después del inicio de la diabetes. Sin embargo, los síntomas sugestivos de la disfunción autónoma pueden ser debidos frecuentemente a otras causas más que a la propia neuropatía autónoma. La disfunción autónoma subclínica puede, sin embargo, ocurrir durante la diabetes tipo 2 y a los dos años de diagnóstico de la diabetes tipo 1 (92).

❖ **Epidemiología de la Neuropatía autónoma:** la prevalencia de la neuropatía autónoma varía dependiendo de las diferentes cohortes de pacientes estudiados, los diferentes métodos diagnósticos utilizados en los ensayos clínicos y los diferentes criterios para definir la disfunción autónoma. Además, en ocasiones los síntomas son subclínicos, por ello es difícil conocer la prevalencia exacta, que difiere según los estudios desde el 7,7% en diagnosticados de diabetes tipo 1 al 90% en pacientes con indicación de trasplante de páncreas.

Algunos autores evaluaron la prevalencia de la neuropatía autónoma en estudios con poblaciones definidas. Neil et al. (93) encontraron una prevalencia del 16,7%, estudiando la neuropatía autónoma en Oxford (Inglaterra) definida como la variabilidad anormal del ritmo cardíaco. Ziegler et al. (94) evaluaron la neuropatía autónoma cardíaca en 1172 pacientes diabéticos de Alemania, Austria y Suiza, encontrando que el 25,3% de pacientes con diabetes tipo 1 y el 34,3% con tipo 2 tenían resultados alterados en más de 2 de las 6 pruebas para evaluar la función autónoma.

❖ **Manifestaciones clínicas de la neuropatía autónoma:** las manifestaciones clínicas y otras complicaciones microvasculares ocurren frecuentemente al mismo tiempo, siendo todos los órganos del cuerpo susceptibles a la disfunción autónoma. En cualquier paciente diagnosticado de diabetes se debe sospechar de tener al menos, alteraciones subclínicas en el sistema nervioso autónomo.

Las manifestaciones clínicas de la neuropatía autónoma se presentan a nivel de los diferentes sistemas:

Sistema cardiovascular:

La neuropatía autónoma cardiovascular es la afectación clínica más importante y más estudiada. Es producida por el daño de las fibras nerviosas autónomas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos provocando alteraciones del ritmo cardíaco (95). La presencia de neuropatía autónoma cardiovascular limita la capacidad del ejercicio del individuo y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares adversos durante el mismo (63).

La prevalencia varía del 2,5 al 50%, influyendo factores como los criterios diagnósticos utilizados, la edad del paciente y la duración de la diabetes. Los factores predisponentes de la neuropatía autónoma cardiovascular incluyen el mal control glucémico, la presencia de polineuropatía simétrica distal, nefropatía y retinopatía, obesidad, hábito tabáquico y niveles de colesterol y triglicéridos (72). En individuos diagnosticados de diabetes, se observó que el riesgo de

mortalidad en 5 años es cinco veces mayor en individuos con neuropatía autónoma cardiovascular que individuos sin esta afectación.

La neuropatía autónoma cardiovascular presenta manifestaciones clínicas como (96):

- Taquicardia en reposo.
- Intolerancia al ejercicio, se reduce el aumento del ritmo cardiaco y de la presión sanguínea.
- Disfunción ventricular izquierda, se reduce el llenado diastólico en reposo.
- Isquemia miocárdica silente: la reducción de la apreciación del dolor isquémico puede perjudicar el reconocimiento de la isquemia miocárdica o infarto, lo que demora una terapia apropiada.

Un metaanálisis demuestra que, la reducción de la función autónoma cardiovascular, medida mediante la variabilidad del ritmo cardiaco, está asociada al riesgo de padecer isquemia miocárdica silente y a riesgo de mortalidad (97).

- Hipotensión ortostática: es definida como la presión sanguínea de llenado en respuesta al cambio postural ($>20\text{mmHg}$ en sistólica o $>10\text{mmHg}$ en diastólica), de decúbito supino a la posición erguida. En pacientes con diabetes, la hipotensión ortostática es usualmente debida al daño de las fibras vasomotoras simpáticas eferentes.

Los pacientes con hipotensión ortostática presentan vértigo, visión borrosa y desmayo al levantarse.

Si la causa de la hipotensión ortostática es la neuropatía autónoma cardíaca, el *gold standard* de tratamiento no debe consistir solo en terapias que

aumenten la presión sanguínea posicional, además deben educar al paciente que debe evitar situaciones que produzcan los síntomas.

- Hipotensión postprandial.
- Inestabilidad intraoperatoria: ocurren cambios hemodinámicos durante la intervención quirúrgica en individuos con y sin diabetes. Kitamura et al. (98) demostraron la asociación entre la neuropatía autónoma cardíaca y la hipotermia intraoperatoria severa. Las complicaciones derivadas de la hipotermia intraoperatoria son la disminución del metabolismo de la medicación y afectación en la curación de las heridas.
- Prolongación del intervalo QT.
- Desequilibrio simpátovagal.

Test clínicos de la función autónoma cardiovascular:

Ya en 1970, Ewing et al. (99) propusieron cinco test cardiovasculares no invasivos. Son test gold estándar en el diagnóstico de la neuropatía autónoma. Tienen una alta sensibilidad, especificidad y reproductibilidad, no son invasivos, son seguros y fáciles de desarrollar (100).

El cribado para la neuropatía autónoma cardiovascular debe realizarse en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 o 5 años antes del diagnóstico de la diabetes tipo 1 (72).

El criterio diagnóstico de la neuropatía autónoma cardiovascular todavía está en debate. Se sugiere que la presencia de un test cardiovagal con respuesta anormal identifica una alteración cardiovascular temprana, cuando dos test del ritmo cardíaco están alterados es un diagnóstico definitivo de neuropatía autónoma cardiovascular. Cuando existe hipotensión ortostática (asintomática o sintomática) sumada a un test del ritmo cardíaco alterado se identifica como una neuropatía cardiovascular severa (101).

- *Respuesta del ritmo cardiaco en la respiración profunda*: test que evalúa la función cardiaca parasimpática. Debido a que la respuesta cardiaca a la respiración profunda es mediada por el nervio vago, la prueba se conoce como test cardiovagal.

Instruir al sujeto a inhalar durante 5 segundos y exhalar durante 5 segundos. Este ciclo se debe repetir 6 veces y se calcula la arritmia sinusal respiratoria (ASR). La amplitud de esta arritmia se define como la diferencia entre las pulsaciones por minuto del final de la espiración y las pulsaciones por minuto del final de la inspiración. Por lo general se identifican 6 ciclos y un valor normal de pulsaciones por minuto es mínimo de 7. (102, 103)

Rango de edad	ASR normal (pulsaciones/minuto)
10-29	≥14
30-39	≥12
40-49	≥10
50-59	≥9
60-69	≥7

Tabla 3. Valores normales del test de la respiración profunda

- *Respuesta del ritmo cardiaco al levantarse*: en el examen se estimula el sistema nervioso autónomo con el estrés ortostático del movimiento pasivo de una posición de decúbito supino a la inclinación vertical, en un entorno controlado de laboratorio.

La respuesta normal de la frecuencia cardiaca durante la inclinación es de un incremento del ritmo cardiaco dentro de los 10-30 latidos por minuto. La

respuesta normal en la presión arterial sistólica durante la inclinación es un valor inferior a 30mmHg (102, 103).

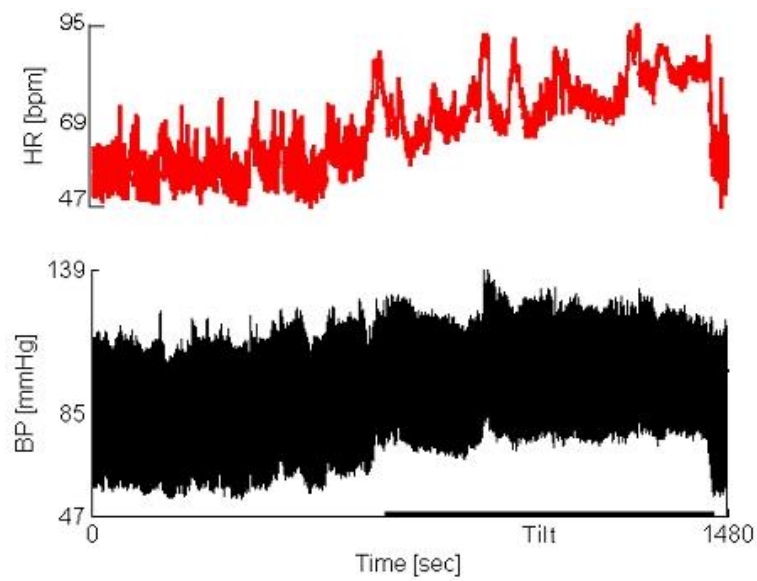


Figura 1. Respuesta normal del ritmo cardiaco y la presión sanguínea al levantarse

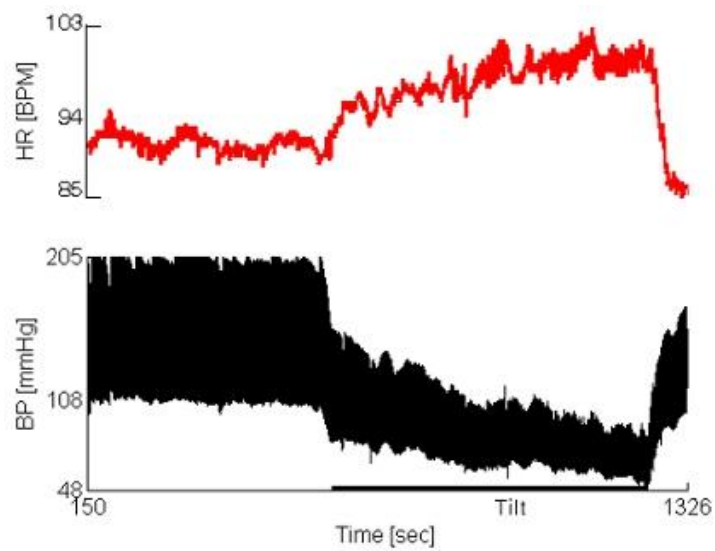


Figura 2. Hipotensión ortostática severa durante la posición supina.

- *Maniobra Valsalva*: la maniobra de Valsalva evalúa las funciones adrenérgicas simpáticas las cardiovasagales (parasimpáticas) utilizando las respuestas de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca respectivamente.

Consiste en la espiración forzada contra la resistencia a la presión espiratoria de 40mmHg durante 15 segundos (102, 103).

En sujetos sanos, la respuesta de la medición Valsalva produce taquicardia y vasoconstricción periférica durante el esfuerzo, seguido de un exceso de presión sanguínea y bradicardia después de la liberación del esfuerzo.

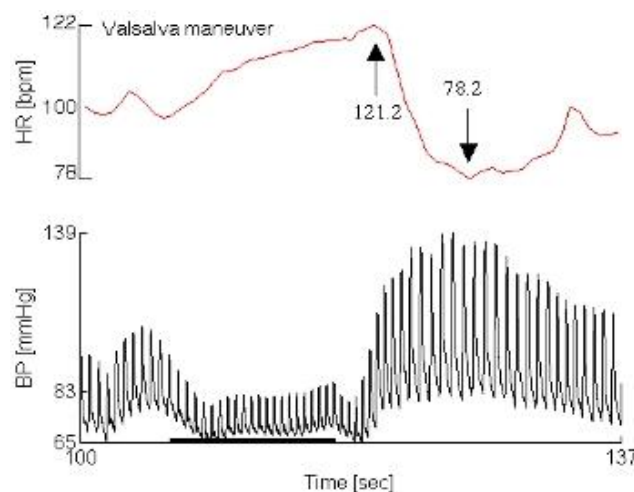


Figura 3. La proporción de Valsalva

Se define como la frecuencia cardiaca máxima durante la maniobra (121,2 bpm) dividido por la frecuencia cardiaca menor (78,2 bpm) obtenida dentro de los 30 segundos de la frecuencia cardiaca máxima. En este ejemplo la relación de Valsalva es 1,55. (104)

Edad (años)	Proporción normal de Valsalva	
	Mujer	Hombre
10-29	1.46	1.59
30-39	1.5	1.52
40-49	1.51	1.44
50-59	1.47	1.36
60-69	1.39	1.29

Tabla 4. Valores normales de la proporción de Valsalva

Respecto a la progresión de la disfunción autónoma en la diabetes, la maniobra Valsalva es quizás el mejor método longitudinal (104).

- *Análisis espectral de potencia:* El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco puede permitir el análisis espectral de series sucesivas de intervalos R-R. La principal ventaja del análisis espectral de potencia es que la variabilidad del ritmo cardiaco puede ser medida a través de un rango de frecuencias y la participación del paciente es menos necesaria.
- *Medición de la función adrenérgica cardiovascular:* la presión sanguínea normalmente cambia al sentarse desde la posición de decúbito supino. Esta respuesta está mediada por las fibras nerviosas simpáticas. En sujetos sanos, existe un llenado inmediato de sangre en la circulación que resulta de la caída de la presión sanguínea que es rápidamente corregida mediante el reflejo de vasoconstricción periférica y taquicardia. En individuos con valores normales, la presión sanguínea sistólica cae < 10mmHg en 30 segundos. En pacientes diabéticos con neuropatía autónoma el reflejo compensatorio está lesionado. La respuesta es considerada anormal cuando la presión sanguínea

diastólica decrece más de 10mmHg o la presión sanguínea sistólica cae a 30mmHg tras 2 minutos de levantarse.

La combinación de los test que evalúan la neuropatía cardiovascular y los de la función sudomotora permiten un diagnóstico más preciso de la neuropatía autónoma diabética (105).

Función vascular periférica:

Presenta manifestaciones clínicas como: (96)

- Aumento del flujo sanguíneo periférico y piel acalorada.
- Aumento de los shunts arteriovenosos y venas inflamadas.
- Presión venosa elevada y edema.
- Pérdida de los reflejos cutáneos vasomotores en respuesta a estímulo térmico y a lesión.
- Pérdida de reflejo venoarteriolar con edema y daño microvascular.
- Aumento de permeabilidad capilar.
- Esclerosis de Mönckeberg.

Sistema respiratorio:

Algunas de sus manifestaciones clínicas son: (96)

- Detención cardiorrespiratoria.
- Reducción de la actividad bronquial.
- Respuesta alterada de ventilación.

Sistema gastrointestinal:

La función gastrointestinal motora, sensorial y secretora esta modulada por el sistema nervioso autónomo y entérico mediante las células intersticiales localizadas en el musculo liso.

El tránsito esofagal está retrasado en un 50% de las pacientes con diabetes de larga evolución.

Las manifestaciones clínicas más comunes son: (96)

- Alteración de la motilidad esofágica.
- Gastroparesia diabética: el vaciado gástrico en gran medida depende de la función del nervio vago, que se ve severamente dañado en los pacientes diabéticos. La gastroparesia en la diabetes es clínicamente silente aunque es una de las complicaciones gastrointestinales más debilitantes. La gastroparesia afecta a un 40% de las pacientes con la larga evolución de la diabetes
- Diarrea diabética: es evidente en el 20% de los pacientes diabéticos, particularmente en aquellos que presentan neuropatía autónoma. La severa e intermitente naturaleza de la diarrea diabética tiene un difícil tratamiento ya que es la denervación aferente la que puede contribuir al problema.
- Intolerancia fecal.
- Estreñimiento: la complicación gastrointestinal más común, afecta cerca del 60% en pacientes diabéticos (91). El reflejo gastrocólico está lesionado, pero la estimulación de la musculatura lisa del colon es normal.

Test clínicos de la función autónoma gastrointestinal: el test diagnóstico básico incluye la endoscopia gastrointestinal, para descartar anomalías estructurales o alteraciones en la mucosa del tracto gastrointestinal.

La evaluación de la función gastrointestinal autónoma es difícil, y el diagnóstico de la neuropatía autónoma gastrointestinal es a menudo una exclusión diagnóstica.

Sistema urogenital:

Las complicaciones en la vejiga pueden ser debidas a una alteración de la musculatura lisa, disfunción neuronal, y disfunción urotelial. Se estima que la prevalencia de la disfunción de la vejiga es del 43 al 87% en diabéticos tipo 1 y del 25% en tipo 2. La duración de la diabetes se asocia significativamente con la incontinencia urinaria severa. La correlación entre la cistopatía diabética y la neuropatía periférica es del 75 al 100% (106).

La **vejiga neurogénica** es la causante de la llamada cistopatía, también debida a la neuropatía autónoma diabética. Los impulsos nerviosos aferentes de la vejiga y los reflejos contráctiles son enviados mediante nervios simpáticos, parasimpáticos y somáticos de la médula espinal.

La **disfunción eréctil** con una incidencia que se estima entre el 35 y el 75% y una prevalencia que varía del 35 al 90% de los hombres con diabetes (107). La disfunción eréctil es un predictor de eventos cardiovasculares y está asociada con la isquemia miocárdica silente en la diabetes tipo 2. En pacientes diabéticos se presenta de forma más severa y resistente al tratamiento que en los no diabéticos (108).

Función sudomotora:

La importancia de medir la respuesta del sudor reside, en la evaluación del grado de severidad y distribución del fallo autonómico, y en su alta sensibilidad para la detección de la neuropatía de las fibras pequeñas (109).

La neuropatía simpática periférica como indicador de disfunción vasomotora y sudomotora puede ser detectada en pacientes sin alteraciones en los test cardiovasculares de la función autonómica y somática.

Se produce sintomatología como:

- Anhidrosis y sequedad en la piel del miembro inferior.
- Hiperhidrosis en el tronco.
- Sudoración gustativa.

El riesgo de mortalidad se asocia a la disfunción autónoma, especialmente en pacientes con hipotensión postural y síntomas gástricos.

Barthel et al.(110) concluyeron en su estudio que el fallo autónomo severo estaba asociado fuertemente con la mortalidad a los 5 años del diagnóstico, en población que había padecido un infarto de miocardio.

Por otra parte, la habilidad alterada de reconocer la hipoglucemia y la recuperación del deterioro de episodios hipoglucémicos debido al defecto endocrino es una razón potencial de muerte.

3.3 Diagnóstico de la neuropatía

En el diagnóstico de la polineuropatía simétrica distal, se debería evaluar la función del nervio en cuanto a su talla, diferenciando pequeñas y grandes fibras y en cuanto a su función, atendiendo a su modalidad autonómica, sensorial o motora.

Si atendemos a la clasificación según su longitud, las fibras nerviosas periféricas pueden clasificarse en:

Fibras largas: las cuales tienen una longitud de 6-20 μ m de diámetro, con una velocidad de conducción de 30 a 100m/segundo. Están protegidas por una vaina de mielina, se subdividen en α y β y son responsables del reflejo aquileo, del tacto, de la sensibilidad vibratoria y la propiocepción (111). Han sido el foco de

atención de anomalías en presencia de neuropatías periféricas, a pesar de que las fibras cortas constituyen aproximadamente el 70% de los nervios periféricos (112).

Fibras cortas: se clasifican en A δ y C. Las primeras tienen de 1 a 5 μm de diámetro y tienen una velocidad de conducción de 3 a 15 m/segundo, están ligeramente mielinizadas y se encargan de la percepción del frío y de la nocicepción cutánea. Las fibras C con un diámetro de 0,5 a 2 μm y una velocidad de conducción de 0,3 a 2 m/segundo, no están mielinizadas y actúan como:

- Aferentes sensoriales somáticas: que se encargan del calor y la sensación nociceptiva dolorosa.
- Fibras autonómicas: tienen múltiples funciones y están divididas en dos subtipos:
 1. Preganglionares simpáticas y eferentes colinérgicas parasimpáticas, que son mielinizadas con un diámetro entre 1,5 y 4,7 μm .
 2. Postganglionares amielinizadas, pueden clasificarse en simpáticas no sudomotoras adrenérgicas que inervan los vasos sanguíneos y los músculos piloerectores, y en simpáticas sudomotoras colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas.

En la diabetes, las fibras cortas se afectan en estadios tempranos y posteriormente cuando avanza la enfermedad ocurren cambios en las largas (113), aunque existen autores que sugieren que las anomalías en las fibras largas y cortas se producen en paralelo (114).

Respecto al diagnóstico clínico, los procesos de *screening* neurológico están recomendados en las guías prácticas clínicas, demostrando que el diagnóstico precoz provoca un descenso en los niveles de amputación y ulceración (115).

La importancia en el cribado de los pacientes diabéticos neuropáticos es fundamental para la prevención de complicaciones que se desarrollan debido a esta alteración neurológica, por lo tanto, las pruebas diagnósticas deben tener un consenso en su uso y una estandarización en el diagnóstico clínico de la neuropatía.

Sin embargo, la evidencia de las pruebas clínicas está limitada, y por tanto la aplicación clínica de los resultados obtenidos. Esto es debido a que en muchos de los estudios de cohortes restringen el espectro de enfermedad, falta de ciego de los examinadores y la inexistencia de un criterio estandarizado (116).

Si clasificamos las pruebas diagnósticas según la evaluación de las fibras, diferenciamos (117):

3.3.1 Evaluación de fibras largas

❖ **Sensibilidad superficial.** Se explora mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein (SW), que es una fibra de nailon que genera un bucle al someterlo a estrés. Existen tres monofilamentos usados para el diagnóstico de la neuropatía periférica, el 4.17, 5.07 y el 6.10. La fuerza que requiere para doblar el monofilamento es de 1, 10 y 75 gramos respectivamente. El 5.07/10-gr es el monofilamento que mejor indica la pérdida de la sensibilidad protectora. Se aplica sobre 10 puntos del pie (1ª, 3ª y 5ª cabezas metatarsales, 1º, 3º y 5º pulpejos, arco longitudinal interno y externo y dorso del pie). La ausencia de percepción de 4 puntos o más se considera patológica (118). Es un instrumento económico, sencillo y fácil de usar.

Aunque no hay consenso sobre el número de localizaciones que deben explorarse con el monofilamento de SW, de acuerdo con un metaanálisis reciente, la exploración en 3 zonas plantares (hallux, cabeza del 3º y 5º metatarsiano) son las que tienen mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la neuropatía periférica (119).

Según Lee et al. (120) que estudiaron a 37 pacientes aplicando el monofilamento de SW únicamente en la 3ª y 5ª cabeza metatarsal, la prueba obtuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%.

Un estudio prospectivo de 4 años de Perkins et al. (121) valoraron el monofilamento de SW como un test para predecir el riesgo de neuropatía diabética. El monofilamento de SW obtuvo una sensibilidad del 72% y una especificidad del 64% para predecir la neuropatía periférica, considerando que existía afectación de la sensibilidad cuando había 5 o más puntos insensibles de los 8 explorados en el pie.

En una revisión sistemática, se concluyó que este test tenía un rango de sensibilidad del 41 al 93% y de especificidad del 68 al 100%. En todos los estudios había limitaciones metodológicas ya que variaban el número de puntos donde se aplicaba el monofilamento, su interpretación y la población estudiada (122).

Es el instrumento más ampliamente utilizado para el diagnóstico y evaluación de la severidad de la neuropatía clínica, así como para la identificación de riesgo de pie diabético. Además la insensibilidad al monofilamento de SW se considera un predictor de la ulceración en el pie (123).

Feng et al. (124). concluyeron en su estudio que si un paciente diabético tenía insensibilidad al monofilamento de SW, presentaba de un 10 a un 20% más de probabilidad de desarrollar una úlcera en el pie, que corresponde con un aumento del riesgo de 2,5 a 5 veces comparado con pacientes con una sensibilidad normal al monofilamento de SW. Además, el riesgo de AEI aumenta de un 5 a un 15%, que corresponde a un aumento del riesgo de 1,5 a 15 veces en pacientes diabéticos con resultados alterados del monofilamento comparado con los que presentaban resultados normales (125-127).

❖ **Sensibilidad vibratoria.** Consiste en valorar con el biotensiómetro o neurotensiómetro la percepción vibratoria en unos puntos concretos del pie mientras se incrementa la intensidad en el voltaje. El biotensiómetro se coloca en

5 prominencias óseas, maléolos interno y externo, 1ª y 5ª cabeza metatarsal e interfalángica del hallux. Se considera patológico y por lo tanto zona de riesgo de ulceración, si el paciente no percibe la vibración por encima de 25 voltios en alguna de estas zonas. Pacientes que no perciben la vibración ≥ 25 voltios tienen un aumento del riesgo de 8,2 veces para desarrollo de ulcera en un periodo de 30 meses, comparado con pacientes con valores más bajos (128, 129) .

Olaye et al. (130) también valoraron su efectividad, obteniendo una sensibilidad del 86% y una especificidad del 83%.

Aunque la afectación de la sensibilidad vibratoria es más temprana en el curso de la enfermedad comparada con la afectación de la sensibilidad superficial evaluada con el monofilamento SW, ambos instrumentos se han considerado necesarios para el screening neurológico en pacientes diabéticos en todas las guías de práctica clínica (131, 132) .

La sensibilidad vibratoria también se puede valorar mediante un diapasón graduado, entre los que destaca el de Ryder- Seiffer 128 Hz. Se coloca sobre prominencias óseas como los maléolos o cabezas metatarsales y se debe hacer vibrar. El paciente debe indicar cuándo percibe la vibración y cuándo deja de sentirla. Estarán afectadas las zonas en las que no sienta la vibración.

Kästenbauer et al.(133) evaluaron los resultados del diapasón respecto a los del biotensiómetro en 2022 pacientes, obteniendo resultados de detección fiable de la neuropatía por parte de este instrumento diagnóstico.

❖ **Reflejos tendinosos.** El más afectado es el aquileo, que se integra principalmente en las raíces S1-S2 (nervio tibial posterior). Se explora con la pierna algo flexionada a nivel de la rodilla, realizando una flexión dorsal del pie desde el tobillo y se percute el tendón de Aquiles, la respuesta esperada es la flexión plantar a nivel del tobillo. Debemos indicar si el reflejo está ausente, disminuido o es asimétrico respecto al miembro contralateral.

El reflejo del tobillo se encuentra ausente entre el 8-30% de las personas sin patología neurológica, especialmente en pacientes de edad avanzada, por encima de los 70 años. La exploración de los reflejos se utiliza de forma rutinaria en escalas de evaluación como la NDS (Neuropathy Disability Score). La principal causa de pérdida de los reflejos ha sido atribuida a la obstrucción aterosclerótica de los vasa vasorum o a una deficiencia nutricional del nervio.

En el estudio de Shehab et al.(134) se evaluó el reflejo aquileo y la capacidad diagnóstica de la neuropatía diabética en comparación con la prueba gold estándar (estudio de conducción nerviosa). El reflejo aquileo presentó una sensibilidad de 91,5% y una especificidad de 67,4%. El valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la precisión diagnóstica fue de 64,3%, 92,5% y 76,8%, respectivamente.

❖ **Estudio de conducción nerviosa.** Es un test cualitativo que permite observar si la lesión del nervio es axonal o amielinizante. Son utilizados para evaluar la capacidad de las fibras nerviosas periféricas para conducir las señales eléctricas y así poder ver la presencia, distribución y severidad de la patología neurológica periférica. Además, permite la monitorización y por lo tanto el seguimiento del paciente futuros estudios. Se considera el gold estándar del diagnóstico de la neuropatía periférica, considerándose una prueba sensible, exacta, no invasiva, objetiva, reproducible y segura (130).

Los electrodos se aplican en la piel y mandan la señal a un dispositivo central, midiendo la velocidad de conducción, latencia y amplitud de la acción del nervio.

Si existe retraso en la velocidad de la latencia, se confirma la presencia de una neuropatía desmielinizante, si hay una disminución de la amplitud, es debido a una disminución en el número de axones.

Los nervios evaluados en el estudio de conducción nerviosa para el diagnóstico de neuropatía diabética incluyen nervios localizados en miembro superior e

inferior. A nivel distal, el nervio sural es el que presenta mayor sensibilidad y especificidad para el examen, siendo su evaluación más sensible que los nervios motores. El nervio sural dorsal y el nervio plantar medial aportan la mayor sensibilidad para la detección de la neuropatía. A nivel motor, el nervio peroneal se considera el más evaluado(135).

Carrington et al.(136) en su estudio prospectivo de 169 pacientes con diabetes, la velocidad de conducción del nervio motor peroneo se encontró como el mejor predictor independiente de ulceración en el pie en un periodo de 6 años, comparado con el monofilamento, sensibilidad vibratoria y evaluación de la discriminación de la temperatura. Concluyeron también, que el estudio de velocidad de conducción nerviosa motora puede predecir la mortalidad en pacientes con diabetes.

Aun así, sigue siendo una prueba diagnóstica con alto coste económico, necesidad de personal experimentado para realizarla y para interpretar sus resultados.

❖ **Neuropathy Disability Score.** (NDS) es considerado uno de los mejores predictores de ulceración en el pie. Se basa en el examen de los reflejos rotulianos y aquileos y en la percepción de algunos test sensoriales: dolor, vibración, y temperatura.

El NDS tiene mayor poder predictivo que el resto de test sensoriales de forma aislada. La puntuación máxima es de 10 puntos, que indica la pérdida completa de la sensibilidad y la ausencia de reflejos tendinosos. Una puntuación de NDS $\geq 6/10$ se considera indicativa de neuropatía moderada y se asocia con el aumento de riesgo de desarrollar una úlcera neuropática en el pie. Pacientes con una puntuación anormal del NDS tienen 2,3 veces más riesgo de desarrollar una nueva úlcera en el transcurso de 2 años comparados con pacientes con NDS normal(137).

NEUROPATHY DISABILITY SCORE (NDS)		
	Derecho	Izquierdo
Percepción de la vibración. Diapasón 128Hz sobre pulpejo del hallux. Normal: si distingue la vibración/no vibración		
Percepción de la temperatura en el dorso del pie. Distinción frío/calor	Normal=0 Alterado=1	
Pin-Prick. Aplicar en el hallux. Distinguir pinchazo/no pinchazo		
Reflejos aquíleos	Presencia= 0 Presencia con refuerzo=1 Ausencia=2	
	NDS total=	

Tabla 5. Neuropathy disability score

❖ **Nuevos test para la evaluación de las fibras largas.** El discriminador táctil circunferencial (DTC) es un disco cilíndrico de aluminio con ocho rodillos fijos que van aumentando su circunferencia de 12,5 a 40mm. EL DTC se aplica sobre la zona plantar del hallux y el paciente debe distinguir el diferente diámetro. Tiene un 92,3% de sensibilidad y un 64,2 de especificidad para el diagnóstico de la neuropatía, además de un 100% de sensibilidad y un 58,3% de especificidad para la predicción de úlceras neuropáticas (111, 138).

El soporte de bolas de acero es otro instrumento, que unido a un plástico se aplica en la zona plantar de la cabeza del segundo metatarsiano y un plástico vacío que actúa como control se coloca en el pie contralateral. Las cinco bolas de acero van aumentando progresivamente el diámetro de 1,5 a 3,5 mm. El instrumento tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 100% para el diagnóstico de la neuropatía y un 84,6% de sensibilidad con un 86,1% de especificidad para la predicción de la ulceración (111, 139).

3.3.2 Evaluación de las fibras cortas

En pacientes diabéticos que padecen neuropatía, las fibras nerviosas cortas están severamente más afectadas que las fibras largas (140). Para realizar una evaluación clínica de las fibras nerviosas cortas se incluyen los test:

❖ **Percepción del dolor.** El Neuropen, es un instrumento que combina un monofilamento 10-g para valorar las fibras nerviosas largas y un Neurotip™ 40-g que mide la función de las fibras nerviosas cortas y por tanto la sensibilidad al dolor. Prasley et al. (141) estudiaron su eficacia, obteniendo como resultado que, en la neuropatía moderada o grave, tanto con el monofilamento 10-g y el Neurotip™ se obtenían resultados alterados, otorgando al Neuropen una sensibilidad del 81% y especificidad entre el 68-71%.

❖ **Percepción del umbral de la temperatura.** La evaluación de la percepción de la temperatura se clasifica percepción del calor, mediada por las fibras C y percepción del frío, mediada por las Aδ.

El Tripterm rod consta de dos cilindros, uno que alcanza una temperatura de 40°C y otro que se mantiene a 25°C. Se aplican de manera alterna sobre el dorso del pie del paciente, quien debe discriminar si la sensación es de frío o de calor (142, 143).

El Termotest es un estudio semicuantitativo que evalúa el umbral de percepción del frío/calor y el umbral del dolor que produce el aumento y disminución de la temperatura de manera extrema. El paciente pulsa diferentes botones según note frío, calor o dolor enviándose los datos a un ordenador. La temperatura oscila de 0 a 50°C. Se detecta la función de las fibras de diámetro pequeño que con la electromiografía no se captan. (111, 144).

❖ **Función sudomotora.** La función sudomotora es evaluada mediante las fibras no mielinizadas C colinérgicas simpáticas.

Las glándulas sudoríparas ecrinas, responsables de la función del sudor, son inervadas por fibras sudomotoras postganglionares, que juegan un papel importante en la termorregulación. La respuesta postganglionar falla progresivamente con la edad con un desarrollo próximo-distal (145).

Los termorreceptores están presentes en el área preóptica anterior del hipotálamo donde detectan la temperatura central e integran la información, así como la zona posterior hipotalámica tiene la función de establecer el ajuste de dicha temperatura. Los impulsos aferentes de estos receptores viajan por las vías espinotalámicas hasta el hipotálamo y el tálamo.

Las neuronas de la columna intermediolateral son colinérgicas y realizan la sinapsis con las neuronas del ganglio simpático paravertebral. Las neuronas postganglionares simpáticas que suministran las glándulas sudoríparas ecrinas son axones sudomotores colinérgicos. Existen alrededor de 5000 neuronas preganglionares por segmento de médula torácica en humanos y se produce una pérdida progresiva con la edad de estas neuronas y axones, provocando un desgaste de 5 a 7% de estas células cada década (146).

La inervación neural de los dermatomas sudomotores es menos precisa que los dermatomas sensoriales, ya que un ganglión recibe fibras de 5 a 6 niveles preganglionares y la piel recibe inervación de múltiples raíces, por lo que se considera que aproximadamente los dermatomas sudomotores en el miembro inferior proviene de T10-L3.

Existen dos tipos de glándulas sudoríparas, pero solo las glándulas ecrinas son responsables de la respuesta del sudor, extendiéndose por debajo de la epidermis hasta la dermis inferior. Además, existen dos tipos de células, las basófilas oscuras y las acidofílicas claras, las primeras son secretoras y mediante su contracción son las responsables de segregar el sudor.

La neuropatía autónoma es el resultado del daño de las fibras simpáticas de pequeño tamaño, que va a provocar una disminución de la respuesta sudomotora en los pacientes con atrofia de las glándulas del sudor, como consecuencia, se producirá anhidrosis, piel seca y formación de fisuras y callosidades en los pies. Esta anhidrosis distal, simétrica y bilateral junto con la alteración del flujo sanguíneo microvascular se asocia con cambios a nivel de la calidad y estructura de la piel, úlceras en los pies y edema.

Los autores Tentolouris et al. (147) observaron que la disfunción sudomotora estaba asociada a 15 veces más riesgo de desarrollar una úlcera en el pie que en los sujetos con respuesta simpática de la piel normal. La disfunción autonómica es responsable de alteraciones en la sudoración el 50 % de los diabéticos tipo 1 y entre el 83-94 % de los diabéticos tipo 2, con neuropatía periférica. Por ello, la Asociación Americana de Diabetes sugiere que los test para evaluar la función sudomotora deben ser incluidos en el screening neurológico de pacientes diabéticos, clasificando la función colinérgica simpática según la extensión, distribución y localización del déficit. Algunos de estos test clínicos son:

Q-SART. Se utiliza para evaluar la función sudomotora postganglionar simpática colinérgica mediante la respuesta del reflejo del axón, mediado por el sudor a través del tiempo. Las glándulas sudoríparas son estimuladas a través de

iontoforesis de un agente colinérgico y la producción de sudor se mide mediante el aumento de la humedad a través de un higrómetro (148). Se considera el gold estándar para examinar la función sudomotora, sin embargo, no hay estudios prospectivos que evalúen los resultados de QSART y la consiguiente ulceración en pacientes con diabetes (109).

La estimulación y el registro se realizan a través de una ventosa de sudor compartimental. Los sitios estándar para realizar la prueba son el antebrazo, la zona proximal de la pierna, la zona distal de la pierna y el dorso del pie. La ventosa se coloca en la piel y el anillo exterior se rellena con acetilcolina. La iontoforesis de la acetilcolina se inicia con una corriente de 2mA durante 5 minutos. El anillo inferior tiene gas nitrógeno que fluye a través de la piel y la pérdida de humedad es medida por el higrómetro y registrada continuamente desde el inicio hasta 15 minutos después de la estimulación.

Los resultados son analizados mediante el área bajo la curva, la máxima producción de sudor y la latencia del comienzo del sudor.

En individuos normales, la producción de sudor comienza con un retraso de 1-2 minutos. La producción de sudor aumenta hasta 5 minutos después de la estimulación, hasta que llega a un punto de inflexión que disminuye lentamente. Mientras que los hombres presentan una media de producción de sudor de 2-3 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$, las mujeres muestran valores de 0,25- 1,2 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$. (97, 103, 145, 149).

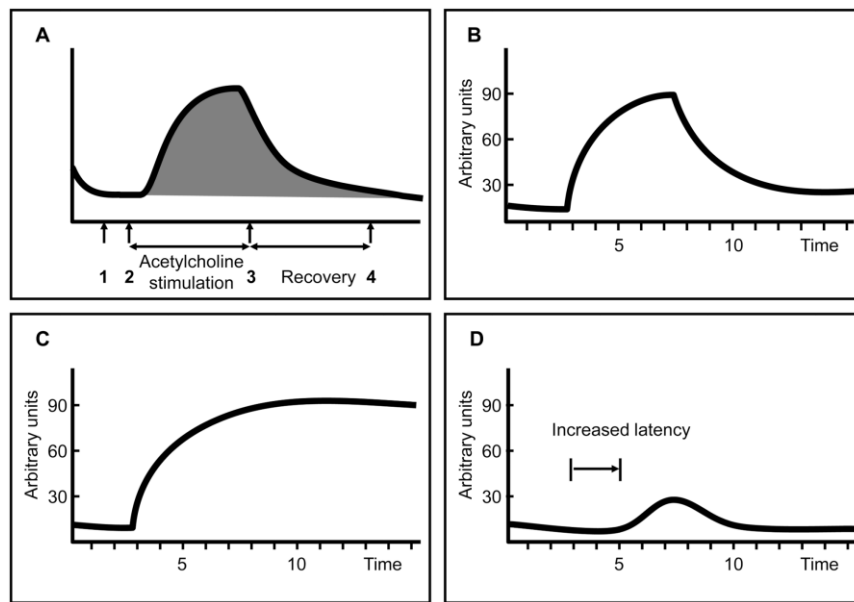


Figura 4. Resultados Prueba QSART.

Figura(A) después de alcanzar la línea de base (1) se inicia la grabación de al menos 2 minutos. Inicio de la iontoforesis (2) en 2mA durante 5 minutos (3). Recuperación de al menos otros 10 minutos (4). Figura (B) muestra una respuesta normal. El ejemplo (C) muestra una respuesta mantenida, que suele verse si la producción del sudor es excesiva y no se alcanza la recuperación. Figura (D) muestra una respuesta reducida con retraso en el inicio de producción de sudor.

En la neuropatía diabética, especialmente durante las primeras etapas, se puede observar un modelo de respuesta reducida con retraso en el inicio de producción del sudor. Abdel- Rahman et al (150). observaron que en los miembros inferiores se producía una reducción del sudor en relación con la edad de $0,03 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ por año.

La prueba QSART presenta una serie de limitaciones ya que mide la respuesta sudomotora postganglionar, pero no es capaz de detectar las lesiones preganglionares. Además, para su realización requiere de tiempo y de un equipo especializado.

La huella de sudor. Se utiliza para evaluar la función sudomotora postganglionar colinérgica simpática mediante la medición de la respuesta del sudor y el reflejo axonal en momentos específicos. Las glándulas sudoríparas son estimuladas por

iontoforesis de acetilcolina, pilocarpina o metacolina, seguida por la aplicación de una capa de material moldeable sobre la piel (151).

La acetilcolina realiza iontoforesis en la piel con una corriente constante de 2mA durante 5 minutos. Al final de la estimulación se retira la sonda de administración del fármaco y se aplica el compuesto de silicona sobre la piel de forma inmediata. Después de la polimerización, las gotas de sudor formadas por las glándulas sudoríparas activadas producen impresiones permanentes que son analizadas en número, distribución y tamaño.

Los individuos normales tienen 311 ± 38 gotas de sudor/cm² en la mano y 281 ± 38 gotas de sudor/cm² en los pies. Las impresiones anormales se pueden ver cuando existen lesiones postganglionares, cuando el conducto del sudor está obstruido, cuando las glándulas sudoríparas están dañadas o cuando están completamente ausentes (97, 103, 145, 149).

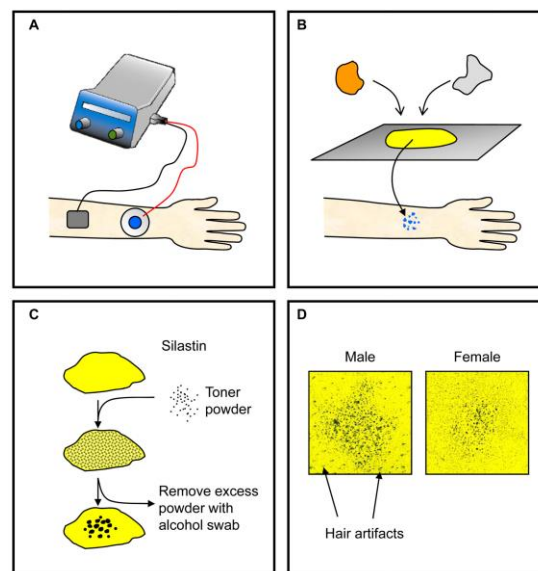


Figura 5. Prueba de la huella del sudor

Las glándulas sudoríparas son estimuladas a través de iontoforesis de 2mA durante 5 minutos (A). Los compuestos de silicona se mezclan aplicándola en la zona estimulada hasta que se produce la polimerización (B). El exceso se elimina de la zona con alcohol hasta que sólo queden las huellas de las gotas de sudor teñidas (C). La figura (D) muestra las impresiones típicas de un hombre y una mujer.

Test de la termorregulación del sudor. (TST) Se utiliza para evaluar la integridad de las vías sudomotoras simpáticas centrales y periféricas desde el sistema nervioso central a las glándulas sudoríparas cutáneas (152). La temperatura corporal se eleva por el aumento de la temperatura ambiental que a su vez aumenta el volumen de sangre. El grado de producción del sudor es visualizado con un tinte indicador.

La prueba se realiza en una sala con temperatura entre 45-50 ° C y con una humedad relativa de 35-40%. El paciente permanece en decúbito supino y se cubre con un indicador que cambia de color en presencia de humedad. El sudor produce un cambio en el pH local que cambia el color del tinte indicador y marca la ubicación donde se produce el sudor.

La sudoración hace que el indicador cambie su color de amarillo a rojo oscuro cuando se utiliza el tinte rojo de alizarina, y de marrón a violeta cuando se utiliza el yodo. Se toman fotografías digitales y un mapa de densidad del sudor. Los datos se expresan como % de TST, que es el área medida de la anhidrosis, dividido por el área de la figura anatómica multiplicado por 100 (97, 103, 145, 149).

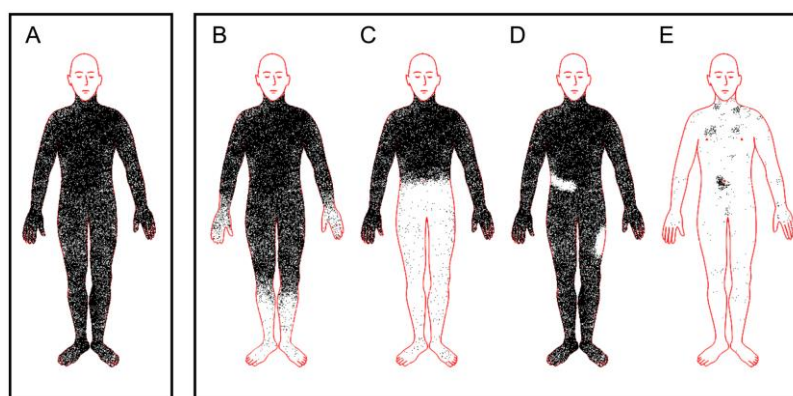


Figura 6. Resultados del test de la termorregulación del sudor

Los patrones normales de sudor muestran una respuesta del sudor presente en todo el cuerpo (A). En la figura (B), una neuropatía miembro-dependiente de la diabetes con la pérdida de sudor en distribución guante y calcetín. Paciente con mielopatía completa en T9 (C). Las lesiones en los nervios individuales pueden presentar defectos focales o sudor-dermatoma. En la figura (D) se puede identificar un paciente con radiculopatía derecha en T10 y neuropatía cutánea lateral femoral izquierda. En la figura (E) se puede identificar un paciente con anhidrosis generalizada secundaria a insuficiencia autónoma completa.

El test de termorregulación del sudor puede localizar áreas específicas de la disfunción sudomotora, pero no puede diferenciar las lesiones preganglionares de las postganglionares. En combinación con una prueba que mida la función sudomotora postganglionar (QSART), se puede localizar el sitio de la lesión. Si existiera una lesión preganglionar mostrarían un TST anormal, mientras que el QSART sería normal. En una lesión postganglionar se mostrarían afectadas ambas pruebas.

Respuesta simpática de la piel. También conocida como respuesta galvánica de la piel, es una medida de la actividad electrodérmica, proporcionando una medida sustitutiva de la función simpática sudomotora colinérgica. La perturbación del sistema nervioso autónomo, a través de la inspiración rápida o la estimulación eléctrica, induce un cambio en el potencial de la piel (153).

Los electrodos de registro se colocan en la superficie dorsal y ventral de la mano, el antebrazo, la zona proximal de la pierna y la zona distal de la pierna o el pie. Las grabaciones se realizan con una electromiografía estándar, con filtros de baja frecuencia ajustados a 0,5Hz. La respuesta puede ser desencadenada por un suspiro de inspiración, una espiración forzada, un sobresalto o la estimulación eléctrica (97, 103, 145, 149).

La respuesta simpática de la piel en las manos tiene mayor amplitud y menor latencia que en los pies, que presentan 1,9-2,1 segundos de latencia y 0,5-0,8mV de amplitud. Las anomalías de la respuesta simpática de la piel se observan en muchas enfermedades, incluyendo la insuficiencia autónoma, la neuropatía periférica e incluso en la degeneración del sistema nervioso central, como en la enfermedad de Alzheimer.

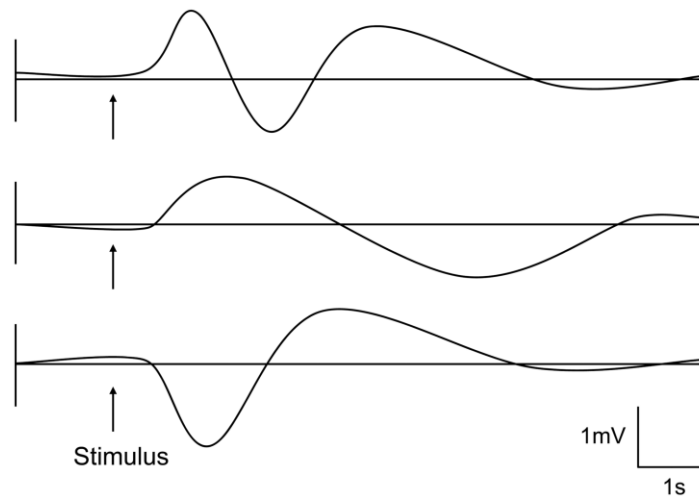


Figura 7. Respuesta simpática de la piel

La figura muestra ejemplo de tres grabaciones normales. Después de un estímulo (por ejemplo, una respiración profunda) se observa desviación de la línea de base. Si no hay cambio, se aplica un estímulo más fuerte (por ejemplo estimulación eléctrica) y si aún no existe un cambio se registra como una ausencia de respuesta.

Aunque este método es sencillo de realizar, existe una gran variabilidad intra e inter sujetos. La respuesta simpática de la piel disminuye con la edad por lo que no se puede valorar en personas mayores de 50 años.

El test de la respuesta simpática de la piel se ha asociado con un aumento del riesgo de ulceración en un reciente estudio de Tentoluris et al (147), presentando 15 veces más probabilidades de ulceración en el pie comparado con pacientes con el test normal.

Además, un estudio prospectivo reciente encontró que los pacientes con ausencia de respuesta simpática de la piel y preulceración en el pie tenían 13,4 veces mayor tasa de ulceración durante los 4 años posteriores (154).

Se han evidenciado en la literatura todas estas pruebas diagnósticas para evaluar la neuropatía, pero debido a las características de cada una, y sobre todo si se realizan de forma aislada, producen un infradiagnóstico en la exploración neurológica de los pacientes diabéticos.

Las pruebas que evalúan las fibras largas, como el monofilamento y biotensiómetro, son test subjetivos que dependen de la respuesta del paciente, que no siempre es participativo o cooperador en la evaluación y que hace complicada la comprensión de la prueba, debido a alteraciones cognitivas alteradas o una edad avanzada del paciente. El estado físico del pie de estos pacientes, debido a amputaciones o malformaciones, puede hacer difícil la evaluación de todos los puntos a examinar y por lo tanto la interpretación de la prueba por parte del clínico. En algunos casos, la falta de sinceridad en las respuestas del paciente por miedo a un diagnóstico más grave, hace que las evaluaciones sean erróneas. En conclusión, factores que influyen a presentar una baja o dudosa sensibilidad de las pruebas y por lo tanto a falsos positivos, que hacen difícil el diagnóstico certero de la neuropatía.

En el estudio de Perkins et al. (116) concluyeron, que más de la mitad de las respuestas del paciente a las evaluaciones eran incorrectas. El monofilamento diagnosticaba erróneamente al 29% de los pacientes, el diapasón al 55%, comparado con el 9% que el estudio de conducción nerviosa diagnosticaba de forma equivocada.

Por otro lado, las pruebas que evalúan las fibras cortas, son test que no siempre están al alcance de todos los sistemas sanitarios, por su coste y por el personal especializado y equipamiento que es necesario.

El test de la función sudomotora (TFS) Neuropad®, avalado y validado por numerosos estudios, hace más sencillo, objetivo y eficaz el diagnóstico de la neuropatía autónoma y por lo tanto de la neuropatía periférica.

TFS: es un parche para evaluar el sudor y definir la integridad de la inervación colinérgica simpática de la piel mediante una reacción química que se manifiesta con un cambio de color en el test de azul a rosa.

Está compuesto por un adhesivo transparente de polyolefin film, que sirve para proteger de la humedad durante la aplicación y presenta un tamaño de 4x7cm.

En la zona central se encuentra el parche indicador 100% viscoso impregnado por dicloruro de cobalto (11,56mg), que es un ácido débil higroscópico, con un tamaño de 2x3cm. Para que el color del parche permanezca azul, cada molécula de dicloruro de cobalto reacciona con un máximo de 5 moléculas de agua, si reacciona con más de 5 se volverá rosa. El tiempo requerido para el cambio completo de color es inversamente proporcional a la humedad de la piel.

El contenido del pack incluye dos parches diagnósticos, una toallita de limpieza de la zona a aplicar y el prospecto de interpretación de los resultados.

La aplicación debe ser, con el paciente en una habitación con temperatura constante, (25°C), con el pie descalzo durante un tiempo antes del examen. Se aplica el parche en una área limpia, sin hiperqueratosis, en la zona plantar entre la primera y la segunda cabeza metatarsal de forma bilateral (111, 155, 156); aunque en el estudio de Quattrini et al. (155) consideraron que el sitio de aplicación del TFS era el pulpejo del hallux, por tener una gran inervación colinérgica simpática, y evitar las cabezas metatarsales que es un lugar común de ulceración. Además, Papanas et al. (157) consideraron que independientemente de los factores de la piel, el test puede ser aplicado sólo en un pie, reduciendo así la espera y el tiempo necesario para el proceso.

Se considera una respuesta normal, si el tiempo completo del cambio de color del parche de azul a rosa es de 600 segundos (10 minutos). El test es considerado anormal, si el tiempo del cambio de color del parche excede los 600 segundos en al menos uno de los pies, manteniéndose por lo tanto el color azul. Si tras los 10 minutos de espera el test tiene trazas azules y rosas la respuesta es considerada anómalo y deberá repetirse a los 6 meses (111, 155-162)

En el estudio de Spallone et al. (163) consideraron que la prueba tenía un 85% de sensibilidad y un 32% de especificidad con 10 minutos de espera. Con 15 min de tiempo de espera, la especificidad mejoraba a 61%, disminuyendo la sensibilidad al 80%.

Al TFS se le ha evaluado como sistema de clasificación para la identificación del riesgo del paciente. El tiempo en completar el cambio de color y los múltiples cocientes de probabilidad son una ayuda para la detección y estadio de la neuropatía diabética simétrica distal (164).

Numerosos estudios han validado la prueba, Papanas et al. (157) observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo del cambio de color en el parche, entre pacientes con neuropatía moderada (índice de neuropatía diabética mediante NDS: 2,5-4,5) y con neuropatía severa (índice de neuropatía diabética mediante NDS: 5-8).

En un estudio reciente, a 109 pacientes diabéticos sin neuropatía clínica (NDS <6) se les realizó un seguimiento de 5 años. Los individuos con un resultado alterado del TFS en el inicio del estudio desarrollaron neuropatía a los 5 años, comparado con los pacientes que tenían un TFS normal (160).

Kamenov et al. concluyeron en su estudio que el cribado de pacientes diabéticos neuropáticos debe incluir exámenes para la función somática y autonómica. El TFS permite distinguir pacientes con diferente riesgo, basándose en la presencia de complicaciones micro o macrovasculares. El TFS obtuvo una sensibilidad de 76,3% y una especificidad de 56,1% cuando existía presencia de neuropatía ($NDS \leq 2 / \geq 3$) y una sensibilidad de 79,3% con especificidad de 42,9% cuando existía un pie de riesgo ($NDS \leq 5 / \geq 6$) (165).

En otro estudio, comparando el TFS con el gold estándar para el diagnóstico de la neuropatía, Papanas et al. (159) observaron que el tiempo del cambio de color del parche es significativamente mayor en pacientes con un test de conducción nerviosa alterada comparado con los que tienen el estudio de conducción nerviosa normal. El TFS obtuvo una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 67,6%.

Para Quattrini et al. (155), que compararon el TFS con el gold estándar para medir la neuropatía subclínica, de los 57 pacientes que se sometieron a una biopsia

dérmica, se obtuvieron resultados normales en los pacientes con resultados normales del TFS y resultados anómalos en la biopsia dérmica en los pacientes con el TFS afectado.

En un estudio reciente, Tentolouris et al. (161) evaluaron la relación del resultado del TFS con la ulceración en el pie en pacientes con diabetes. En un total de 379 pacientes con diabetes, aquellos que presentaban una UPD, tenían neuropatía periférica más severa y frecuentemente afectación de la respuesta del TFS. Las probabilidades de desarrollar úlcera en el pie aumentaron con la presencia de neuropatía, pero el riesgo aumentó también con una respuesta anormal del TFS. La prueba obtuvo una sensibilidad del 97,1% y una especificidad del 49,3%.

Se ha observado, que los pacientes con disfunción sudomotora evaluada con el TFS, tienen significativamente mayor temperatura en el pie que los que presentan función sudomotora normal, por lo tanto la reducción del sudor y el aumento de temperatura están asociados al riesgo de ulceración en el pie (166).

En los diferentes estudios, el TFS tiene una alta sensibilidad (de 85% a 97,8%) y una baja especificidad (de 32% a 78,5%) para el diagnóstico de la neuropatía periférica comparado con herramientas diagnósticas estandarizadas (monofilamento, sensibilidad vibratoria, NDS, etc.) (111, 155, 156, 159, 167). La baja especificidad es debida a que el test es anómalo en un tercio de los pacientes que tiene una respuesta negativa a los test convencionales para la evaluación de la neuropatía. Por lo tanto el TFS, puede ser utilizado para la evaluación de la función sudomotora y con ello para la detección de la neuropatía periférica, ya que las fibras nerviosas pequeñas son dañadas de manera temprana en el curso de la enfermedad, incluso antes de que las alteraciones clínicas o electrofisiológicas hayan sido detectadas (113, 157-164).

Recientemente, algunos autores han centrado su investigación en aumentar la especificidad del TFS. La mayoría de los estudios han comparado la precisión diagnóstica de este test frente a otras exploraciones clínicas que evaluaban otros tipos de fibras nerviosas, provocando que la especificidad fuera baja ya que

determinaba pacientes con neuropatía diabética de forma precoz en el tiempo. Por ello, la habilidad diagnóstica del TFS ha sido comparada con exámenes de microscopia en la córnea que realiza la evaluación del deterioro de las fibras nerviosas en la córnea (fibras tipo C) en pacientes con diabetes. De esta manera, ambos test están evaluando el mismo tipo de fibras nerviosas y observaron que existe una asociación entre el deterioro de las fibras nerviosas sudomotoras y la afectación de las fibras nerviosas en la córnea, aportando una sensibilidad del 83% y una especificidad del 80%, además de una precisión diagnóstica del 91% (área bajo la curva) (168-170).

3.3.3 Evaluación de los síntomas neurológicos.

La definición del dolor neuropático, propuesto por la Asociación Internacional de Estudio del Dolor se definió como, "dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso". Esta definición presentaba limitaciones, por ello, la definición revisada propuesta por Treede et al (171) define el dolor neuropático como, "dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial"

El Consenso de San Antonio recomienda que se debe evaluar al menos una de estas 5 categorías: sistema de evaluación de los síntomas neuropáticos, sistema de puntuación del examen físico, test cuantitativos de evaluación de la sensibilidad, test de evaluación de la función autónoma cardiovascular y estudios electrodiagnósticos (69).

Para la evaluación de los síntomas del paciente neuropático, el clínico necesita preguntar sobre los signos y síntomas que percibe el paciente, para ello, es necesario un cuestionario que ayude al cribado de los pacientes. Algunos de ellos son, el Michigan Neuropathy Screening Instrument, Neuropathy Symptom profile, Neuropathy Symptom Score (NSS) y Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNSS). Este último fue evaluado en 73 pacientes diabéticos, comparando la puntuación del test aceptado NSS con la puntuación obtenida por el DNSS, obteniendo una correlación alta (Spearman $r = 0,88$) entre ambos cuestionarios.

La relación de las puntuaciones NSS y DNSS con los estándares clínicos (Monofilamento SW 10-gr y umbral de vibración) fue buena (Spearman $r = 0,21$ y $0,60$ respectivamente). La reproducibilidad del cuestionario de puntuación DNSS fue alta (kappa $0,95$) y se consideró un test más fácil de realizar en la práctica clínica, obteniendo una sensibilidad de 79% y una especificidad de 78% (172, 173).

Consta de 4 ítems puntuando con 1 punto cada respuesta positiva, obteniendo una puntuación máxima de 4 puntos:

- Inestabilidad en la marcha
- Dolor o quemazón en piernas o pies
- Sensación de hormigueo en piernas o pies
- Entumecimiento en piernas o pies.

En un estudio reciente se observó que existía una correlación entre la intensidad del dolor neuropático y el grado de afectación de la neuropatía. Por lo tanto, existe alguna relación entre la peculiaridad metabólica del dolor neuropático en pacientes diabéticos y la neuropatía insensible, ya que el dolor puede coexistir con la insensibilidad(174).

3.4 Patofisiología de la neuropatía

La patogénesis de la neuropatía es desconocida, aunque se relaciona fuertemente con el mal control de las complicaciones de la diabetes , principalmente la hiperglucemia (175), siendo el desarrollo de la neuropatía un evento tardío en la DM, ya que puede no manifestarse hasta 20 o más años después del inicio de la enfermedad.

Se ha investigado la patogénesis de la neuropatía periférica diabética dilucidando puntos para la intervención terapéutica, aunque el mecanismo patogénico no es del todo entendido, los marcadores patológicos son, la degeneración de las células de Schwann y las fibras neuronales mielinizadas, así

como la pérdida de las neuronas localizadas en los ganglios de la raíz dorsal (176).

Estos marcadores degenerativos llevan a investigar a los factores de crecimiento como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de la neuropatía diabética: factores de crecimiento endógenos que promueven la supervivencia y salud de las neuronas y factores de crecimiento que inducen a la regeneración neuronal en modelos *in vitro* e *in vivo* de enfermedades y lesiones neurológicas. Estos hallazgos, soportan la hipótesis de que los factores de crecimiento pueden beneficiar en la prevención y regeneración del daño neuronal en pacientes con neuropatía diabética.

Los neurotróficos son una familia de factores que regulan el crecimiento y supervivencia del sistema nervioso central y periférico. La clásica familia de neurotróficos se compone de 5 moléculas: factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofinas-3 (N-3), -4/5 (NT-4/5) y -6 (NT-6). (177)

En las neuropatías periféricas diabéticas, los síntomas siempre aparecen con distribución de calcetín. La vulnerabilidad de estas neuronas es debido a la longitud de sus axones y las neuronas que forman las transmisiones sensoriales de la médula espinal al pie tienen los axones más largos que otras neuronas del cuerpo.

Varios mecanismos patogénicos están implicados en el desarrollo de las complicaciones vasculares, renales, oculares y nerviosas. Los cuatro mecanismos están asociados con la hiperglucemia, fuertemente implicados en la patogénesis de las complicaciones diabéticas como la neuropatía. Son la vía del poliol, la vía de la producción final de glicación avanzada, la vía de la protein kinasa C y la vía de la hexosamina, aunque existen estudios recientes que indican que estas cuatro vías son resultado de la misma, mediada por el estrés oxidativo y es finalmente la encargada de la lesión celular (178) .

- Vía del poliol: en los diferentes tejidos afectados por las complicaciones de la diabetes, incluyendo las células nerviosas y las células de Schwann, el exceso de glucosa puede permanecer en las células activando la enzima aldosa reductasa que convierte la glucosa en sorbitol. El incremento de sorbitol daña los tejidos que necesitan insulina y otros cuyo contenido intracelular de glucosa es semejante al plasma (córnea, retina, nervios periféricos, glomérulo renal y cerebro) (179).
- Vía de la producción final de la glicación avanzada: la auto oxidación de la glucosa esta aumentada en los tejidos de pacientes diabéticos y además promueve complicaciones, incluida la neuropatía.

Este proceso no enzimático conduce a la asociación de azúcares reductores con grupos aminos libres de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos, acumulando productos de glico-oxidación. Estos productos, desarrollan a su vez otros productos de glicosilación avanzada irreversibles que se depositan en tejidos circundantes, incluidos el sistema nervioso central y periférico. En los diabéticos, la mielina se modifica en este proceso y es identificada por los macrófagos, que se unen a receptores específicos de los productos de glicosilación avanzada y provocan la desmielinización segmentaria a través de la digestión de las proteínas de mielina.

La glicosilación afecta también a proteínas del citoesqueleto axonal, como la tubulina, el neurofilamentos y la actina, que también producen degeneración axonal. Este fenómeno es el causante de la pérdida en la capacidad de regeneración de las fibras nerviosas.

- La vía de la Proteín kinasa C: la activación de la vía de la Proteín kinasa C aumenta en respuesta a la glucosa elevada. Este aumento está ligado a las complicaciones vasculares, renales, oculares y cardiovasculares (180), específicamente induce alteraciones en el flujo sanguíneo, incluso promueve la activación del factor transcriptor NF-KB. Se produce una interrupción en el aporte sanguíneo nervioso y causa daño neuronal. Sin embargo, no hay

evidencia directa de que la inhibición de la protein kinasa C tenga efectos terapéuticos en humanos con neuropatía periférica o degeneración neuronal (181).

- La vía de la Hexosamina: se activa cuando los intermediarios glicóticos se acumulan en un medio hiperglicémico.

Muchas de las proteínas acilglicosiladas son factores de transcripción que aumentan el nivel de proteínas asociadas con el desarrollo de complicaciones diabéticas, promoviendo por ejemplo la nefropatía. El activador del plasminogeno inhibe la coagulación normal de la sangre y aumenta las complicaciones vasculares.

La vía de la hexosamina está particularmente implicada en la diabetes tipo 2 (182).

Estas cuatro vías anteriormente descritas son productoras de estrés oxidativo. La acumulación de especies reactivas de oxígeno a través de estos mecanismos es severamente perjudicial para las células, produciendo lípidos, ADN y proteínas de peroxidación, y por lo tanto isquemia, reducción del flujo sanguíneo en el nervio y apoptosis celular. Estos efectos oxidativos son particularmente deletéreos en los nervios, considerándose el mecanismo fundamental de la neuropatía diabética (183).

Aunque los autores están generalmente de acuerdo que el estrés oxidativo contribuye a la patogénesis de la neuropatía periférica diabética, existe el debate en cómo el estrés oxidativo morfológicamente impacta sobre las neuronas. Varios grupos sugieren que la hiperglucemia y el estrés oxidativo causan la muerte neuronal y apoptosis (176, 184). Otros, afirman que no hay evidencia de tal apoptosis neuronal en modelos experimentales diabéticos (185, 186).

Existen otros factores que pueden repercutir en la patogenia de la neuropatía, como los factores genéticos, que señalan que el genotipo Apo E es un factor de

riesgo de neuropatía diabética equivalente a quince años extra de padecimiento de la diabetes. Los pacientes con genotipos E3/4 y 4/4 tienen mayores posibilidades de padecer neuropatía diabética en las extremidades inferiores.

Por otro lado, los mecanismos patogénicos que contribuyen a la aparición del dolor en la diabetes son poco conocidos, pero implican déficits de múltiples nociceptores de la piel.

La vía del dolor se inicia desde la periferia, con la activación de los nociceptores y la transmisión a través de las fibras pequeñas C amielínicas y las más grandes mielinizadas como las A-δ y A-β. El principal neurotransmisor de las fibras C es el glutamato, regulado a través de los canales de calcio y las fibras descendentes modulan la respuesta del dolor a través de la serotonina. Las fibras A-δ y fibras A-β transmiten la percepción del dolor por la despolarización, mediada por los canales de sodio.

3.5 Tratamiento de la neuropatía

El tratamiento de la neuropatía se orienta a modificar el progreso de la enfermedad o a realizar estrategias dirigidas a aliviar los síntomas. A menudo, el objetivo principal es proteger a los miembros inferiores de las lesiones debidas a la pérdida de sensibilidad o aliviar el dolor, mejorando así el bienestar físico y psicológico, aumentando la calidad de vida.

La patogenia de la neuropatía es fundamentalmente mediada por la hiperglucemia y/o deficiencia de la insulina y sus posteriores reacciones asociadas. El control glucémico parece ser el tratamiento más eficaz para disminuir la progresión de la neuropatía diabética y retrasar su aparición. El control metabólico mediante el uso intensivo de insulina en pacientes tipo 1 produce como resultado una reducción del 60% en pruebas clínicas y electrofisiológicas de la neuropatía, en comparación con la atención estándar. Por lo tanto, en la diabetes temprana el control glucémico intensivo atenúa significativamente la progresión de la neuropatía (187).

Existe información limitada respecto a los efectos del control de la glucemia en el dolor neuropático. Boulton et al. (188) demostraron que una glucemia media más elevada se asociaba con mayores puntuaciones de dolor neuropático y que el uso de insulina de forma continua produjo una mejora significativa en las puntuaciones del dolor, sin embargo, estos estudios están limitados a un pequeño número de pacientes.

Existen gran variedad de tratamientos farmacológicos para la neuropatía, de los cuales algunos de ellos son:

- *α-lipoico*: existe evidencia del importante papel de la disfunción neurovascular en la patogénesis de la neuropatía, mediado por el estrés oxidativo. D-L- α-lipoico (ALA) es un potente antioxidante que ha sido evaluado en un estudio aleatorizado prospectivo de 1258 pacientes, tratados con ALA por vía intravenosa. Los síntomas neuropáticos se redujeron a las 3 semanas del tratamiento (189).
- Tras numerosos ensayos clínicos con ALA administrada en diferentes dosis, en un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego de 460 pacientes diabéticos con polineuropatía, se asignaron aleatoriamente para recibir ALA o placebo. Tras 4 años, ALA demostró ser bien tolerado y mejorar los síntomas neuropáticos en comparación con el grupo placebo(190). ALA ha sido autorizado y se utiliza actualmente en Alemania para el tratamiento de la neuropatía sintomática. Una dosis de 600mg/día parece ofrecer el mejor equilibrio entre la eficacia y el control de los efectos secundarios.
- *Protein kinasa C*: la activación de la vía proteín kinasa C es patógena para el desarrollo de complicaciones diabéticas microvasculares. En un estudio aleatorizado en fase II a doble ciego con tratamiento con ruboxistaurin (inhibidor de la proteín kinasa C-β) se observó una mejoría en la puntuación de síntomas de neuropatía, pero no hubo diferencia en el cambio del umbral de detección de la vibración (191).

- *Inhibidores de la aldosa reductasa (IAR):* los IAR reducen el flujo de glucosa a través de la vía del poliol, produciendo la reducción intracelular de sorbitol y fructosa. En un estudio multicéntrico a doble ciego, controlado con placebo, el uso de fidaestat en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 con neuropatía periférica, se asoció con una mejoría significativa en los valores electrofisiológicos, además de una mejoría subjetiva en el tratamiento sintomático (192). Los IAR han sido probados en Japón para su uso clínico, en un estudio aleatorizado controlado de 594 sujetos con neuropatía periférica, se encontró que 150mg de epalrestat mejoraba los síntomas de los pacientes y prevenía el deterioro de la velocidad de conducción nerviosa (193).
- *Productos de glicosilación avanzada:* la acumulación de estos productos y la activación de sus receptores produce múltiples efectos patógenos que llevan al daño microvascular. La benfotiamina, un derivado de la tiamina (vitamina B1) se ha demostrado que reduce los productos de glicosilación avanzada en el tejido. Los estudios de benfotiamina con la dosis más alta (600mg) en sujetos con neuropatía periférica muestran una reducción de los síntomas neuropáticos. En combinación con la vitamina B6 y B12 se observaron mejorías significativas en el umbral de percepción de la vibración, en la función motora y en la sintomatología (194).
- *Factores de crecimiento:* existe evidencia del neurotrofismo en la diabetes. Sin embargo, Los ensayos clínicos que utilizaron el factor de crecimiento nervioso (NGF) y neurotropin 3 no mostraron resultados prometedores(195). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un factor importante para la angiogénesis. En los ensayos clínicos con modelos animales y humanos con neuropatía diabética ha demostrado mejorar los síntomas sin afectar a la electrofisiología de los nervios (196).
- *Inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina:* el papel de esta enzima es la inhibición de la angiotensina II, potente vasoconstrictor con propiedades proinflamatorias, que en ausencia de óxido nítrico promueve la trombosis y la estimulación de las células vasculares del músculo liso y

moléculas de adhesión. La eficacia del trandolapril se ha estudiado en 41 pacientes con neuropatía periférica que fueron asignados al tratamiento o al placebo. Los pacientes tratados con trandolapril mostraron mejoría en las medidas fisiológicas del nervio peroneo y sural tras 12 meses de tratamiento. Sin embargo, no mostraron mejorías en la percepción de umbral de la vibración, en la función autonómica y en la puntuación de síntomas neuropáticos (197).

- *Opioides*: los receptores opioides se distribuyen en todo el sistema nervioso e intervienen en la transmisión del dolor. Los opioides producen efectos sobre las neuronas mediante la interacción con receptores situados en las membranas de las células neuronales. La acción de los opiáceos en la terminal nerviosa presináptica es evitar la liberación de neurotransmisores y presentar efectos inhibitorios en la neurona postsináptica. El tramadol actúa directamente a través de los receptores de opioides. La eficacia del tramadol se ha estudiado en un ensayo multicéntrico que incluyó a 131 pacientes con neuropatía periférica dolorosa. Hubo un 44% de alivio del dolor en el grupo de tramadol, en comparación con el 12% del grupo placebo. Los opiáceos son un tratamiento coadyuvante junto con los antidepresivos útil para el tratamiento del dolor neuropático (198).
- *Agentes tópicos*: el aerosol de nitrato de isosorbide ha demostrado resultados prometedores en un estudio piloto controlado con placebo de 22 pacientes con neuropatía periférica. Provocó una reducción del dolor neuropático general y del dolor tipo quemazón (199). Resultados similares fueron obtenidos por el uso de parches de nitroglicerina en 18 pacientes con neuropatía, el 44% de ellos informó una reducción del dolor (200).

El tratamiento de la neuropatía diabética debe centrarse en la identificación de los factores de riesgo y la intensificación del control metabólico. Se debe implementar un programa de cuidado del pie diabético en pacientes con falta de sensibilidad y un adecuado control del dolor o alivio de los síntomas para mejorar la calidad de vida del paciente.

La educación del paciente es clave y por lo tanto las estrategias terapéuticas deben ser individualizadas, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente en concreto.

3.6 Osteoneuroartropatía de Charcot

La ONADC o pie de Charcot es una de las complicaciones más devastadoras de la neuropatía diabética caracterizada por una desestructuración de la arquitectura anatómica del pie, con desarticulaciones y fracturas que pueden originar la AEI(201, 202). Actualmente no existen datos epidemiológicos precisos sobre incidencia acumulada, aunque se estima que afecta a menos del 1% de diabéticos(203).

Foltz et al. (204) evaluaron la exploración neurológica necesaria para discriminar de manera precoz el pie de Charcot, observando que todos ellos presentaban una neuropatía periférica avanzada, ya que los test para sensibilidad superficial, sensibilidad vibratoria, reflejos profundos y percepción de la presión estaban afectados en pacientes diabéticos con Charcot en comparación con pacientes diabéticos sin pie de Charcot.

3.6.1 Etiopatogenia del pie de Charcot

La neuropatía autónoma provoca un aumento del flujo sanguíneo mediado neuralmente, que favorece la apertura de los shunt arteriovenosos provocando un éxtasis sanguíneo mantenido. Este mecanismo provoca manifestaciones clínicas, como el aumento de temperatura local, eritema y venas dorsales dilatadas. El aumento de flujo sanguíneo también afecta a nivel óseo, siendo responsable del aumento de la resorción ósea con reducción de la densidad mineral ósea y la predilección por la fracturas (205). Esta teoría fue propuesta inicialmente bajo el nombre de "teoría neurovascular", desarrollada por Jean-Martin Charcot en 1882 (206), atendiendo a explicar por qué los sujetos con enfermedad vascular periférica, los cuales tienen un flujo sanguíneo restringido estaban protegidos de desarrollar ONADC (207).

En contra de la teoría anterior, la “teoría traumática” descrita por Virchow y Volkmann, se basa en la responsabilidad de la neuropatía periférica, con déficits como la percepción de la temperatura, dolor, etc., la que conlleva a un pie con pérdida de la sensación protectora a un aumento del riesgo frente a un trauma que no reconoce. Posteriormente a este trauma agudo, el paciente continúa con sus actividades diarias como caminar, correr, etc., que llevan a una lesión crónica debido a la ausencia de dolor. Consecuentemente se producirá una inflamación aséptica y una destrucción ósea. Naturalmente, el efecto será un aumento de temperatura y de inflamación en el pie (208). Chantelau et al.(209) utilizó la resonancia magnética para documentar el trauma óseo en estadios iniciales del pie de Charcot, aportando una fuerte evidencia en la patofisiología del trauma imperceptible. Se observaron traumas a nivel óseo en pacientes con polineuropatía, incluido en el pie contralateral al pie de Charcot.

Sin embargo, la neuropatía no explica completamente el desarrollo de la ONADC, ni la explicación de por qué no se encuentra en la mayoría de los pacientes neuropáticos. La hiperemia local en los pacientes con pie de Charcot no se acompaña con un déficit neuropático más severo, ya que el aumento de flujo sanguíneo se atribuye al exceso de inflamación local más que a la neuropatía *per se*. Actualmente, una inflamación local excesiva en respuesta a un trauma se asocia a que es provocada por una ONADC aguda(210).

Al contrario de la inflamación local, no se produce una respuesta con inflamación sistémica, esto es debido a la función de las citoquinas proinflamatorias, principalmente al factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleucina 1 β (IL-1 β), que son producidas en exceso y fuera de control (211). El siguiente evento patofisiológico, es la elevación de la citoquina del receptor de activación del factor nuclear kappa B ligando (RANK-L), que realiza la síntesis del factor nuclear κ B. (212) y es el promotor de la actividad y la maduración osteoclástica, provocando osteoporosis en los huesos afectados. En paralelo, el factor nuclear κ B se encarga de la producción de osteoprotegerin (OPG) a través de los osteoblastos, como antagonista del RANK-L para mitigar sus efectos (213-215). La producción de OPG se ha observado en diferentes tejidos, incluido

el hueso, corazón y células musculares lisas vasculares. Es un importante regulador del recambio óseo y se correlaciona con la enfermedad arterial. La acumulación de OPG puede producir cambios en la pared arterial, ya que su producción está altamente influenciada por factores proinflamatorios, hormonales y metabólicos.

Se ha observado la relación de cómo los niveles de OPG eran significativamente mayores en pacientes diabéticos con neuropatía periférica que en pacientes sin ella (216). Un estudio reciente (217), reveló la asociación entre OPG y la neuroartropatía de Charcot, indicando una vinculación genética entre la remodelación ósea del OPG y el pie de Charcot.

Por otro lado, Fontaine et al.(218) sugieren que la calcitonina y la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de un proceso agudo de Charcot, ya que los niveles de calcitonina se encuentran disminuidos en estos pacientes (213).

3.6.2 Factores de riesgo del pie de Charcot

Diversos estudios han descrito cuales son los factores de riesgo que presentan los pacientes con pie de Charcot, en muestras donde se analizan factores epidemiológicos más frecuentes comparándolo con pacientes sanos.

La edad de aparición de la artropatía de Charcot parece ser menor en diabéticos tipo 1 que en diabéticos tipo 2, entre la 4ª y 5ª década de la vida en diabéticos tipo 1 y entre la 6ª y 7ª década de vida en diabéticos tipo 2 (219, 220). La ONADC se asocia a tener un mal control de la diabetes y una duración de la enfermedad de al menos 10 años (221).

Entre las comorbilidades, la insuficiencia renal se asocia con frecuencia a padecer ONADC (222, 223). Stuck et al (222) concluyen que la obesidad se asocia con una mayor incidencia de ONADC, independientemente de otros factores de riesgo, y que cuando se combina con la neuropatía, la tasa de incidencia se multiplica.

Recientemente, se ha cuantificado el umbral de percepción de dolor a la presión profunda y cutánea en la planta del pie en pacientes con pie de Charcot crónico y en pacientes con historia de ulceración, encontrando que, la percepción de dolor a la presión cutánea fue mayor en pacientes con Charcot que en pacientes sanos. La percepción de dolor a la presión musculoesquelética profunda permaneció dentro del rango normal en pacientes con Charcot y en pacientes neuropáticos controles. Este hallazgo sugiere que en la neuropatía diabética los nociceptores de la musculatura y articulaciones del pie se afectan menos que los nociceptores cutáneos, existiendo una percepción deficiente de la inflamación que es crucial para el desarrollo del pie de Charcot (224).

Otros autores, describen la ONADC como complicación de procesos postquirúrgicos, como el caso descrito por Aragón-Sánchez et al.(225) a nivel de mediopié tras realizar una cirugía conservadora para el tratamiento de un proceso de osteomielitis de pie diabético. Freischli et al.(226) describieron que de 22 pacientes diabéticos a los que les realizaron una osteotomía metatarsal, 15 pacientes tuvieron complicaciones postquirúrgicas siendo en el 32% de los casos un proceso agudo de ONADC.

Tres casos revisados en la literatura desarrollaron ONADC tras una cirugía de revascularización del miembro inferior, esto implica que el reflejo neural vascular que conduce a un mayor flujo sanguíneo juega un papel fundamental en el desarrollo de la patología (227).

3.6.3 Clasificación anatómica del pie de Charcot

La ONADC se puede clasificar en cinco patrones diferentes según la implicación de las articulaciones: Patrón I (prevalencia del 15%) implica al antepié, articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas, Patrón II (40%) afecta a la articulación de Lisfranc, Patrón III (30%) articulaciones calcáneo-cuboidea y calcáneo-escafoidea, Patrón IV (10%) implica tobillo y articulación subastragalina y Patrón V (5%) al calcáneo (228).

Los patrones que afectan al antepié van a presentar mejor pronóstico ya que la afectación del retropié puede tener efectos perjudiciales sobre la distribución de peso.

3.6.4 Presentación clínica del pie de Charcot

Los hallazgos clínicos de la ONADC van a diferenciarse según la fase de presentación clínica en la que se encuentre el pie.

La fase aguda se caracteriza generalmente por la presencia de calor, eritema y edema de la parte media del pie y del tobillo. El paciente puede referir ligera molestia pero no existirá dolor.

Maura-Neto et al.(229) observaron que la temperatura del pie disminuyó predeciblemente y en concordancia con la resolución de la artropatía. En una fase aguda la temperatura de la piel se eleva por encima de 2-6 °C en comparación con el pie contralateral (230).

Estos pacientes no padecen fiebre, su tasa de glucemia es normal y el recuento de la serie blanca también está en condiciones normales.

La fase crónica se caracteriza por la disminución gradual de la temperatura y del enrojecimiento, mientras que las deformidades se pueden establecer de manera permanente. Los patrones más comunes II y III incluyen el colapso del arco con deformidad en balancín y presencia de convexidad medial. Como resultado, las presiones durante la bipedestación y deambulación se redistribuyen de manera que las áreas con deformidad desarrollan alta presión, llegando a ser propensas a la ulceración. (230)

La progresión de la ONADC desde el inicio de la consolidación se ejecuta a través de tres etapas, como describe Eichenholtz (231).

El paso de una etapa a la otra puede durar de semanas o meses hasta varios años.

Fase I: Desarrollo de fragmentación. El pie aparece eritematoso, caliente e hinchado. Las radiografías iniciales pueden ser normales. Sin embargo, si el pie no se inmoviliza se podrán producir osteofitos intraarticulares, fragmentación ósea subcondral, subluxación y dislocación que posteriormente se evidenciarán radiográficamente(232).

Fase II: Coalescencia. El eritema, calor e hinchazón se reducen en esta etapa y los hallazgos radiográficos incluyen la absorción de fragmentos óseos, neoformación ósea, la coalescencia de fragmentos más grandes y la esclerosis del hueso (232).

Fase III: Reconstrucción de la consolidación. Clínicamente el edema, eritema y calor no están presentes, a menos que las fracturas no hayan consolidado. Los rayos X revelan la remodelación ósea, redondeo de los extremos óseos y la disminución de la esclerosis. En esta fase aumenta el riesgo de ulceraciones derivadas de los picos de presión localizados en dichas deformidades.

Por otra parte, se ha descrito un escenario 0 o "pre-etapa I". Esta etapa incluye a los pacientes diabéticos con neuropatía que presentan un esguince o fractura aguda y tienen, por lo tanto, un alto riesgo de aguda ONADC (233).

3.6.5 Diagnóstico por imagen del pie de Charcot

En una fase temprana pueden o no existir hallazgos radiográficos, incluso hasta pasadas varias semanas desde los signos clínicos descritos anteriormente. El único hallazgo en la fase aguda puede ser la inflamación del tejido blando. Según avanza la enfermedad pueden aparecer lesiones que se pueden dividir en, atróficas (resorción ósea y fragmentación) o hipertróficas (proliferación ósea y destrucción de las articulaciones, fragmentación y la neoformación ósea) (233). Igualmente, los osteofitos, esclerosis subcondral y el estrechamiento de los espacios articulares se ven a menudo en las radiografías (234).

También pueden aparecer deformidades de las articulaciones metatarsofalángicas en "punta de lápiz, reloj de arena o cera de vela" o

fragmentación de las cabezas de los metatarsianos (235). En la parte media del pie, se producen fracturas o luxación en la articulación de Lisfranc, fragmentación ósea de las articulaciones tarsometatarsianas y el colapso del arco longitudinal.

La calcificación arterial o esclerosis de Mönckeberg es un hallazgo común en los pies de Charcot y puede observarse en la radiografía (236).

La resonancia magnética (RNM) es la prueba gold estándar para el diagnóstico precoz de la ONADC(237). Las articulaciones principalmente afectadas son la articulación de Lisfranc y la articulación de Chopart (238, 239). La primera se caracteriza principalmente por presentar derrame articular (209, 238, 239) y en la segunda por encontrar quistes subcondrales o cuerpos intraarticulares.

A nivel del propio hueso podemos encontrar edema de médula ósea principalmente a nivel subcondral. El edema se considera un signo inespecífico, ya que se deberá realizar diagnóstico diferencial con otras patologías, como la osteomielitis (209, 239, 240).

3.6.6 Tratamiento del pie de Charcot

La inmovilización va a ser esencial cuando se sospecha de ONADC aguda, ya que el objetivo primordial es frenar la deformidad y desestructuración del pie.

En el estadio I, la ausencia de apoyo del miembro afectado permite la consolidación de fracturas de la articulación. El gold estándar de la inmovilización es el yeso de contacto total (TCC) (241). El TCC es generalmente necesario hasta la resolución de la fragmentación en las radiografías y hasta que la temperatura del pie sea normal. Una alternativa que se ha demostrado más eficiente es la bota Aircast®, que permite mediante cuatro bombas de aire ajustar el dispositivo a la pierna del paciente aumentando la compresión y disminuyendo el edema a la vez que inmoviliza(242).

No existe en los estudios publicados un consenso sobre el tiempo de inmovilización, que puede variar de tres meses hasta un año (234).

En la etapa III, una vez terminada la fase aguda, debe realizarse una ortesis plantar a medida combinada con el uso de calzado terapéutico, diseñado para aliviar las zonas de alta presión, asegurar la estabilidad articular y dar cabida a cualquier deformidad preexistente.

En algunos estudios los bifosfonatos han sido utilizados como tratamiento farmacológico adicional para inhibir la actividad osteoclástica y reducir la temperatura del pie. Sin embargo, queda por demostrar la eficacia a largo plazo respecto al desarrollo de deformidades. Otros estudios tienen resultados prometedores, pero sin embargo no se recomiendan utilizar como tratamiento rutinario ya que se ha sugerido que los bifosfonatos puede alargar la fase de resolución de la enfermedad.(243)

El tratamiento quirúrgico de reconstrucción debe ser considerado únicamente en casos crónicos con inestabilidad articular o deformidad grave (244)

4 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

4.1 *Definición de la Enfermedad vascular periférica*

La enfermedad vascular periférica (EVP) es el segundo factor etiológico del pie diabético, siendo contribuyente de su desarrollo por encima del 50% de los casos.

El concepto de isquemia crítica de miembros inferiores se refiere al estado de insuficiencia arterial que reduce la presión de la perfusión distal a tal punto que la microcirculación y el flujo sanguíneo de nutrientes a los tejidos se ven severamente interrumpidos(245).

Se han discutido diferentes definiciones a lo largo de la historia de la isquemia crítica, hasta llegar a la más reciente desarrollada por el Consenso de la Sociedad Transatlántica en el año 2007 (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus, TASC)(246), donde se incluyen las siguientes recomendaciones:

La definición de isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI) debe ser utilizada para todos los pacientes con isquemia crónica con dolor en reposo, úlceras o gangrena atribuible de manera objetiva a la enfermedad oclusiva arterial. La ICMI implica cronicidad, y debe distinguirse de la isquemia aguda.

En el pasado, la microangiopatía diabética se ha considerado la causa más importante del retraso de la curación de las úlceras de pie diabético, sin embargo, la evidencia ha demostrado que la enfermedad vascular periférica es la causa más importante de alteración en la perfusión en el pie de pacientes con diabetes.

4.2 Diagnóstico de la enfermedad vascular periférica

Recientemente, la Sociedad de Cirugía Vascular (Society for Vascular Surgery) ha desarrollado una guía clínica (247) de la enfermedad arterioesclerótica crónica en los miembros inferiores donde consideran la medición del índice tobillo brazo (ITB) como el método principal para establecer un diagnóstico de la enfermedad arterial periférica. La prueba consiste en calcular el valor del cociente entre la medición de la presión sistólica de la arteria radial y la presión sistólica de la arteria pedia o tibial posterior. Un $ITB \leq 0,90$ ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para identificar la enfermedad comparado con el gold estándar de la técnica invasiva de arteriografía. Si el resultado del ITB es $\geq 1,4$ se considera secundario a calcificación arterial debido a la ausencia de compresibilidad de las arterias distales, es necesario utilizar el índice dedo brazo (IDB) como alternativa, ya que no es frecuente la calcificación de las arterias digitales. El valor de $IDB \leq 0,7$ es indicativo de insuficiencia hemodinámica arterial.

El Grupo Internacional de trabajo de pie diabético (International Working Group of Diabetic Foot) (248) recomienda en todos los pacientes diabéticos con úlcera una evaluación que al menos debe incluir la palpación de pulsos (arteria pedia y tibial posterior), evaluar los antecedentes de claudicación intermitente o dolor isquémico en reposo. Sin embargo, frecuentemente en estos pacientes presentan sintomatología atípica debido a una neuropatía concomitante.

Un $ITB < 0,6$ o una presión sistólica de tobillo $< 70-80 \text{ mmHg}$ es indicativo de una isquemia significativa con una baja probabilidad de cicatrización de la úlcera. La presión transcutánea de oxígeno ($TcPO_2$) puede aportar información adicional para predecir la curación. Si la $TcPO_2 > 50 \text{ mmHg}$ la UPD generalmente cicatriza, si es $< 30 \text{ mmHg}$ la cicatrización se ve severamente retrasada.

4.3 Epidemiología de la enfermedad vascular periférica

Los estudios epidemiológicos encuentran un rango de 3 al 10% de EVP asintomática, aumentando del 15 al 20% en personas mayores de 70 años (249). La enfermedad es más común en hombres que en mujeres, con una prevalencia del 70% entre la población de 70 a 74 años de edad (250).

Muchos estudios han demostrado que existe 4 veces más riesgo de presentar EVP si existe un diagnóstico de DM. La claudicación intermitente es dos veces más común entre los pacientes diabéticos que entre los no diabéticos y por cada 1% de aumento de la hemoglobina glicosilada hay un 26% de aumento de riesgo de padecer EVP.

La prevalencia de la EVP en personas con diabetes es difícil de determinar, muchos pacientes son asintomáticos y las maniobras de cribado no están estandarizadas. Se estima una prevalencia alrededor del 30% (251).

Durante la última década, ha crecido la evidencia de que la resistencia a la insulina junto con otros factores de riesgo como la hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial y la obesidad aumentan el riesgo un 40-50% de padecer EVP (252).

La EVP se identifica en el 30% de las úlceras en el pie. La isquemia por sí sola no es un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera en el pie, pero si las complicaciones de la isquemia y la lenta curación de las heridas, como resultado de un insuficiente flujo sanguíneo. Es típica la lesión oclusiva que afecta a las arterias tibiales por debajo de la rodilla, presentando un 40% de estos pacientes la arteria poplítea palpable. La probabilidad de una AEI es cinco veces mayor en diabéticos que en no diabéticos, debido a la situación combinada de la EVP y la neuropatía simétrica distal.

4.4 Tratamiento de la enfermedad vascular periférica

La Asociación Americana de Diabetes recomienda en pacientes con diabetes una evaluación vascular, realizando al menos un ITB cada 5 años (253).

No existen datos publicados relacionados con el tratamiento médico de la EVP. Sin embargo, es importante corregir o modificar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, especialmente durante el seguimiento del paciente tras la revascularización. Tratamiento mediante, vasodilatadores y /o anticoagulantes mejoran el dolor isquémico y se utilizan de manera coadyuvante para el tratamiento quirúrgico de revascularización(254).

Si la EVP es suficiente severa como para afectar a la cicatrización de la úlcera debe considerarse un tratamiento de revascularización (endovascular o bypass). Las excepciones, son aquellos pacientes no revascularizables o candidatos a una amputación mayor por una escasa esperanza de vida (menos de 6 a 12 meses), existencia de lesiones funcionales severas que indique el fracaso de la cirugía o pacientes con una elevada extensión de tejido necrótico que indique un pie insalvable(255).

Numerosos estudios, manejan tasas de salvamento de la extremidad después del procedimiento de revascularización entre el 80-85% y de curación de la herida en más del 60% a los 12 meses.

El principal objetivo de la revascularización es restaurar directamente el flujo sanguíneo en al menos una de las dos arterias más importantes del pie, preferiblemente aquella que aporte flujo a la región anatómica de la úlcera.

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen las técnicas de cirugía abierta, mediante bypass y la revascularización endovascular en pacientes con diabetes, EVP y úlcera. Los resultados de las técnicas son similares, y dependen de la distribución morfológica de la EVP, así como de la experiencia del profesional y el centro hospitalario que la realiza. La mortalidad perioperatoria de estos procedimientos es menor del 5% y las complicaciones sistémicas postoperatorias se encuentran aproximadamente en el 10% de los casos (256).

5 ALTERACIONES MORFOFUNCIONALES DEL PIE DIABÉTICO

El riesgo de padecer úlceras en el pie está principalmente relacionado con la neuropatía diabética, factor agravante de los problemas biomecánicos preexistentes en el pie, siendo la afectación motora la responsable de las deformidades de la estructura anatómica del pie, tales como deformidades digitales, limitación de la movilidad articular, aumento de las presiones plantares y alteraciones funcionales de la marcha.

La disfunción motora puede detectarse mediante debilidad muscular así como atrofia de la musculatura de las extremidades inferiores. Se cree que la alteración motora es causada por la neuropatía diabética y solo es observada en casos avanzados de esta alteración (257). Los estudios poblacionales han informado que la presencia de disfunción motora clínicamente evidente se observa en sólo de un 1-6% de los pacientes diabéticos, con la mayor frecuencia en pacientes diabéticos tipo 1 (62).

5.1 Deformidades digitales

Se ha descrito que en paralelo con la debilidad muscular, la atrofia solo ocurre en estadios avanzados de neuropatía diabética. En el examen clínico, la atrofia puede ser detectada mediante reducción de la masa muscular de la musculatura intrínseca del pie y en casos avanzados mediante pies cavos, cabezas metatarsales prominentes y dedos en garra.

La resonancia magnética (RM) y la ultrasonografía son técnicas de imagen que pueden aplicarse para la detección de la atrofia muscular en estos pacientes.

La afectación motora va a ser la responsable del desequilibrio entre la musculatura agonista y antagonista, la musculatura flexora y extensora intrínseca del pie (lumbricales e interóseos), dando lugar a la deformidad de dedo en garra y dedo en martillo.

La garra digital y el dedo en martillo se consideran deformidades digitales comunes en el pie diabético (258) y desde el punto de vista patomecánico

existen tres modelos que dan origen a estas deformidades en el plano sagital; el modelo de estabilización flexora, la sustitución flexora y la sustitución extensora.

Frykberg (259) fue el primero en definir que la fijación en estática y dinámica del pie de la musculatura extrínseca desencadena estas deformidades digitales, provocando un aumento de la concavidad plantar y un desplazamiento de la almohadilla grasa plantar con la consiguiente dominancia de la musculatura flexora. Posteriormente, Bus et al.(260) estudiaron mediante RM la atrofia de la musculatura intrínseca del pie en el paciente diabético con neuropatía, encontrando asociación entre esta alteración y la velocidad de conducción nerviosa.

Andersen et al.(261) observaron en un primer estudio mediante RM una reducción del volumen de la musculatura intrínseca del pie (lumbricales e interóseos) tanto en pacientes diabéticos como neuropáticos frente al grupo control. En un estudio posterior (262) de seguimiento a largo plazo de pacientes con neuropatía observaron que se produjo una pérdida de volumen muscular del 3% frente a la pérdida del 1% en pacientes no neuropáticos. Posteriormente, fueron más allá demostrando que la atrofia muscular de los pacientes con neuropatía diabética se relacionaba con la disminución en la expresión del factor neurotrofina NT-3 que contribuía a una insuficiente reinervación muscular y a una atrofia en la musculatura distal de estos pacientes con neuropatía diabética(263).

Sin embargo, esta atrofia muscular no se correlacionaba en ninguno de los estudios con la presencia de deformidades digitales, sin existir asociación significativa entre la atrofia muscular y las alteraciones estructurales en las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas entre los pacientes neuropáticos y el grupo control, atribuyendo la deformidad digital a otras etiologías.

Por tanto, se ha evidenciado que la atrofia muscular intrínseca puede existir previamente antes de que se evidencie clínicamente la neuropatía o incluso de

forma previa al diagnóstico de la diabetes. Estos datos fueron confirmados por Lázaro et al.(264) quienes encontraron que los pacientes sin neuropatía eran más propensos a presentar deformidades en los pies, siendo el hallux abductus valgus y dedos en martillo más frecuentes en los pacientes diabéticos sin afectación neuropática que en los neuropáticos.

La deformidad de dedos en martillo se describe como la contractura en hiperextensión de la articulación metatarsofalángica, flexión de la articulación interfalángica proximal y posición neutra o dorsiflexión de la articulación interfalángica distal. La deformidad en garra se describe como la flexión dorsal de la articulación metatarsofalángica y flexión plantar de la articulación interfalángica proximal y distal (265).

Los pacientes con diabetes que presentan deformidades digitales no siempre sienten dolor o incomodidad a causa de la neuropatía periférica. En ocasiones, se hace difícil para los cirujanos determinar indicaciones quirúrgicas de acuerdo con la sintomatología siendo el aumento de la presión plantar la que sirve de ayuda al cirujano a decidir si la intervención quirúrgica es necesaria en pacientes con pie diabético.

En la última década, numerosos autores (266, 267) han estudiado las alteraciones biomecánicas del pie diabético y el aumento de presiones plantares en relación con la presencia de deformidades digitales.

Yu et al.(258) analizaron la tendencia de presentar dedo en garra y martillo en un grupo de pacientes diabéticos y su relación con la presencia de presiones plantares elevadas, con el objetivo de prevenir la ulceración. Los resultados mostraron que el pico de presiones plantares en el hallux y cabezas metatarsales fueron significativamente elevadas en el grupo de pacientes diabéticos frente al grupo control, esto fue especialmente significativo en la segunda cabeza metatarsal, ya que la deformidad se encontró más frecuentemente en el segundo dedo del pie.

Bus et al.(268) estudiaron el espesor de la almohadilla grasa plantar en las cabezas metatarsales en pacientes con diabetes y presencia de dedos en garra y martillo. Los resultados mostraron que la almohadilla grasa plantar sufría un desplazamiento hacia delante en los pacientes con hiperextensión de la articulación metatarsofalángica, presentando por tanto, un aumento de presión sobre las cabezas metatarsales debido a la falta de tejido.

Recientemente Barn et al.(269) encontraron en una muestra de 167 pacientes diabéticos neuropáticos con antecedentes de úlcera que la deformidad más frecuente era el dedo en martillo, relacionando de manera significativa un aumento de presión en los dedos menores con la presencia de esta deformidad. Consideraron que factores locales como la presencia de deformidades digitales eran mejores predictores de la ulceración que características generales como el índice de masa corporal y la edad.

Aunque sigue sin estar clara la implicación de la neuropatía sobre la aparición de deformidades digitales en el pie diabético, una vez presente la deformidad digital los dedos serán menos funcionales y las cabezas metatarsales van a soportar una mayor cantidad de peso corporal durante la propulsión con la consiguiente atrofia y desplazamiento anterior de la almohadilla grasa plantar dejando totalmente desprotegidas las cabezas metatarsales y aumentando el riesgo de ulceración a ese nivel cuando se asocia a una pérdida de la sensibilidad(265).

5.2 Limitación de la movilidad articular

Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de manifestaciones reumatológicas es mayor en los sujetos con DM. El síndrome del manguito de los rotadores, la contractura de Dupuytren y la quiroartropatía diabética son algunas de las enfermedades más comunes en la extremidad superior. En el miembro inferior, las alteraciones en el tendón de Aquiles y la fascia

plantar se traduce en disminución de la movilidad del tobillo y la aparición de las úlceras del pie diabético(270).

Hoy en día la limitación de la movilidad articular (LMA) en el pie diabético sigue siendo objeto de debate entre los autores, ya que la etiología aún es desconocida.

La glicosilación no enzimática de las proteínas es una reacción de condensación entre un hidrato de carbono y un grupo amino en su extremo N-terminal sin la necesidad de enzimas. La persistente glucosa en sangre acelera la reacción entre azúcares y otras moléculas como las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos produciendo modificaciones por reducción de azúcares llamada glicosilación no enzimática produciendo la formación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs), que se entrecruzan irreversiblemente con muchas macromoléculas tales como el colágeno(271).

El colágeno tipo I es la proteína estructural más abundante del organismo, presente en huesos, tendones, en el tejido conectivo periarticular y en la piel. En los pacientes diabéticos, el colágeno tipo I, va a sufrir un proceso de glicosilación no enzimática, favoreciendo la pérdida de elasticidad y flexibilidad del tejido conectivo periarticular y de la dermis y produciendo alteraciones en el organismo como es una disminución del rango de movimiento de algunas articulaciones(272).

Lundbaeck (273), en 1957 fue el primer investigador que empezó a hablar de la existencia de una limitación de la movilidad articular (LMA) acusada en pacientes diabéticos respecto a la población no diabética, al describir a varios pacientes diabéticos con rigidez en las articulaciones de las manos. También hay estudios que describen esta LMA en el pie, afectándose sobre todo la articulación metatarsofalángica, dedos del pie, el complejo articular del tobillo y la articulación subtalar, alterándose la dinámica y causando altas presiones plantares que pueden conducir a la existencia de úlcera en estos pacientes

durante la edad adulta (274, 275). Clínicamente es siempre simétrica, no existe dolor ni inflamación y dicha limitación puede pasar desapercibida.

Sin embargo, los resultados de Lyons et al. (276) no apoyaron la hipótesis de que la glicosilación no enzimática de colágeno juegue un papel importante en el desarrollo de la limitación de la movilidad de las articulaciones en la diabetes, ya que mediante biopsia de la piel no se encontraron diferencias en la proporción de colágeno glicosilado entre pacientes diabéticos con y sin LMA. Al igual que Arkkila et al.(272) que llegaron a la conclusión de que la síntesis y degradación de colágeno tipos I y III en sujetos diabéticos con LMA no difieren de los que no tienen LMA, sin reflejar cambios en los marcadores bioquímicos de estas proteínas.

Posteriormente, Reigle et al. (277). observaron que el contenido de colágeno incrementó el 42% en los pacientes diabéticos comparado con los sujetos control (P 0,001), sin correlacionarse con la edad, duración de la diabetes, o la gravedad de la LMA. Estos resultados indican que los productos AGEs no pueden explicar por sí mismos la patogénesis de complicaciones diabéticas entre ellas la LMA.

Independientemente de la etiopatogenia de la limitación de la movilidad articular, se ha descrito que en el pie diabético las articulaciones más afectadas son la tibioperonea astragalina (TPA) y la primera articulación metatarsofalángica (1ªMTF).

Zimny et al.(275) estudiaron la movilidad de estas articulaciones tanto en pacientes con diabetes como en pacientes con neuropatía y sujetos sanos. El grupo con neuropatía tenía significativamente menor movilidad de tobillo (17,9 ° vs 31 o 28,4 °) y de 1ªMTF (35,3 ° vs 59,4 o 62 °) respecto al resto de grupos.

Giacomozzi et al.(278) 28 también observaron en los pacientes neuropáticos reducción de la movilidad en la 1ª MTF (55 ° vs 100 °) y Wrobel et al.(279) estudiaron el rango de dorsiflexión en la articulación del tobillo y de la 1ªMTF en pacientes con diabetes, encontrando una reducción significativa de 2-3 ° para

cada una de estas medidas en el grupo de pacientes neuropáticos frente al resto de pacientes con diabetes.

Recientemente, Turner et al. (280) evaluaron el movimiento activo y pasivo de tobillo y 1ºMTF en pacientes con diabetes, pacientes con neuropatía, pacientes con úlcera y controles úlcera, encontrando reducciones significativas en ambas medidas para el grupo con úlcera frente al resto.

En un reciente estudio sobre las características de la marcha en pacientes diabéticos neuropáticos con y sin antecedente de úlcera, no se encontró asociación significativa del rango de movimiento estático de las articulaciones de tobillo y 1º MTF con la gravedad de la neuropatía, en cambio, durante la deambulación se encontró menor rango de movilidad articular de los pacientes neuropáticos con antecedentes de úlcera en el tobillo ($p < 0,01$) y la 1ª MTF ($p = 0,01$)(281)

Según lo comentado hasta el momento, estas dos articulaciones son funcionalmente las más importantes en la biomecánica del pie, por lo tanto las definiremos por separado y su influencia con el desarrollo de úlceras de pie diabético.

La limitación de la movilidad en flexión dorsal (FD) de la articulación TPA provoca una deformidad de equino de tobillo provocando retracción de la musculatura posterior de la pantorrilla (musculatura gástróslea) ejerciendo tensión en la inserción del Tendón de Aquiles. Esta dominancia del grupo muscular posterior va a provocar debilidad de la musculatura anterior (tibial anterior y extensor largo de los dedos).

Se ha definido que la movilidad del tobillo en FD debe ser de al menos 10° (282), cuando existe una limitación de esta movilidad las cabezas metatarsales van a sufrir un aumento de presión durante la deambulación. Tras la fase de apoyo de talón, la musculatura anterior de la pierna debe ayudar a realizar la fase de apoyo medio de manera progresiva, debido a que se encuentra debilitada y a

que la contracción muscular va a estar retrasada, el apoyo de las cabezas metatarsales en el suelo va a producirse de manera forzada. Esto, asociado a la retracción gastrosólea, que va a provocar el despegue prematuro de talón en la fase de despegue y adelanta aún más el centro de masas hacia el antepié, conduce a que las cabezas metatarsales presenten mayor contacto con el suelo.

Las fuerzas de cizallamiento que se van a producir en el antepié asociado a la pérdida de sensibilidad por la neuropatía distal aumenta el riesgo de ulceración en las cabezas metatarsales en estos pacientes.

Lavery et al. (283) establecieron una prevalencia del equino de tobillo del 10,3% en una población de 1.666 pacientes diabéticos, observando que los sujetos con pie equino tenían picos de presiones plantares significativamente más altos que los que no tenían la deformidad, presentando casi tres veces más riesgo de desarrollar úlceras de pie diabético.

Armstrong et al.(284) estudiaron dos grupos de pacientes diabéticos con neuropatía. Los casos presentaban úlcera activa o recientemente curada y los controles sin historia previa de ulceración, presentando los primeros un aumento significativo del pico de presión plantar en el antepié (83.1 ± 24.7 N/cm² versus 62.7 ± 24.4 N/cm², $p < .001$).

La relación de presión antepié-retropié fue estudiada por Caselli et al.(285) encontrando en pacientes con neuropatía severa mayor desbalance de presiones en el antepié respecto al retropié frente a los grupos de neuropatía moderada y leve, madurando el concepto de que el pie equino se desarrolla en las últimas etapas de la neuropatía periférica y puede desempeñar un papel importante en la etiología de las úlceras del pie diabético.

En cuanto al tratamiento de esta deformidad, Mueller et al.(286), en un ensayo aleatorizado compararon la efectividad del tratamiento del yeso de contacto total y el alargamiento del tendón de Aquiles, encontrando para este último,

resultados en la reducción del pico de presión plantar en el antepié frente al grupo tratado con inmovilización ($p < 0,0002$), datos similares fueron hallados por otros autores como Armstrong et al.(287) para confirmar el tratamiento efectivo de la elongación del tendón de Aquiles en la reducción de presiones plantares en el antepié.

En cambio, Frykberg et al.(288) estudiaron en población de 251 pacientes diabéticos de población caucásica, negra e hispana con neuropatía diabética el riesgo de ulceración asociado con altas presiones en el pie, llegando a la conclusión de que las presiones altas del pie y la neuropatía se asocian de forma independiente con la ulceración en una población diabética diversa. Igualmente, Orenduff et al. (289) demostraron que la presencia de equino de tobillo provocaba aumento de presiones plantares en el antepié en tan sólo el 15% de los casos e incluso confirmaron que la limitación de la movilidad de tobillo era similar en grupos diabéticos y no diabéticos. De nuevo, más recientemente en el estudio de Lázaro- Martínez et al. (264). de 281 pacientes, obtuvo como resultado que los pacientes diabéticos experimentaban limitación de la movilidad en todas las articulaciones del pie examinadas. Sin embargo, no se encontraban diferencias entre pacientes con y sin neuropatía.

Recientemente, en el estudio de Barn et al.(269) observaron que el aumento de presión en la zona del antepié y mediopié estaban relacionadas de manera significativa con limitación de la movilidad articular en pacientes diabéticos con neuropatía y antecedentes de úlcera, aunque bien es cierto, que este aumento del pico de presión plantar estaba relacionado también de manera significativa con otros factores; el aumento del índice de masa corporal, pie de Charcot y pie plano se relacionó con el aumento de presión en mediopié y la presencia de prominencias óseas y de callosidades se relacionó con el aumento de presión en el antepié.

Por lo tanto, algunos estudios señalan controversias en asumir el paradigma de creer que la úlcera neuropática se explica mediante la presión plantar únicamente y la relación entre a la limitación de la movilidad articular, ya que

estas condiciones están extendidas en la población general y a la influencia de multitud de factores etiopatogénicos.

La primera articulación metatarsofalángica debe tener una movilidad en descarga de al menos 75°(290). Durante la marcha, la 1ªMTF se somete a una dorsiflexión progresiva en la fase de apoyo, se tensa la aponeurosis plantar ayudando a elevar y estabilizar el arco longitudinal del pie mediante el mecanismo de Windlass. La flexión dorsal de la 1ª articulación MTF en la fase de apoyo tardío puede reducir notablemente las fuerzas de reacción del suelo aumentando la ventaja mecánica de la flexión dorsal de tobillo y por lo tanto reducir el esfuerzo muscular durante el despegue(291).

Cuando existe una pronación mantenida de la articulación subastragalina, la bóveda plantar disminuye y existe un aumento de la presión sobre la primera cabeza metatarsal, esto va a provocar una dorsiflexión del primer radio y por lo tanto una disminución de la movilidad en FD de la 1ª MTF. Con el tiempo, aparecerán degeneraciones articulares tanto en la base del primer metatarsiano como en la 1ª MTF, decreciendo gradualmente los grados de movimiento y ocasionándose lo que se denomina hallux limitus. De manera progresiva, la repetida concentración de sollicitaciones compresivas en la parte dorsal de la 1ª cabeza metatarsal, provoca la aparición de lesiones cartilaginosas y desarrollo de osteofitos dorsales que evolucionan de manera gradual a la anquilosis articular o hallux rigidus(292).

La LMA de la 1ª MTF va a provocar mecanismos compensatorios durante la deambulación. El denominado “roll off” produce durante la propulsión un despegue sobre la cara medial del hallux generando fuerzas rotacionales bajo la 1ª cabeza metatarsal y fuerzas compresivas bajo la zona medial y plantar del hallux con la producción de la consiguiente lesión hiperqueratósica a ese nivel.

Aproximadamente un tercio de todas las úlceras del pie diabético ocurren en el hallux (64), debido a una variedad de factores, limitación de la movilidad articular en la 1ª MTF, que conduce a un aumento de presión plantar sobre el

dedo gordo (10) y combinado con el estrés repetitivo durante la deambulaci3n en un paciente con neuropatía puede ocasionar úlceras en esta localizaci3n.

Existen varios autores que han estudiado esta asociaci3n, Boffeli et al. (293) realizaron un análisis prospectivo para identificar las alteraciones estructurales y biomecánicas en pacientes diabéticos que acudieron con su primera úlcera en el primer dedo del pie, observando que de los 29 pies estudiados, 28 presentaban limitaci3n de la movilidad articular de la 1ª MTF. Nubé et al. (294) encontraron que los pies de los pacientes con antecedentes de ulceraci3n en el hallux estaban más pronados en comparaci3n con los pies de pacientes con una historia de ulceraci3n en otras localizaciones del pie. Además, se encontró que la movilidad en FD de la 1ªMTF era significativamente menor en el pie afectado.

En el estudio de Lázar-Martínez et al (264). de 281 pacientes, se obtuvo como resultado que los pacientes diabéticos experimentaban limitaci3n de la movilidad en todas las articulaciones del pie examinadas. Sin embargo, no se encontraban diferencias entre pacientes con y sin neuropatía. Se observó que la neuropatía era un factor de riesgo únicamente en el rango de movimiento de la primera articulaci3n metatarsofalángica comparado con el resto de pacientes.

Por lo tanto, aun siendo el hallux limitus una de las causas más frecuentes de ulceraci3n en el hallux, existen otros factores etiopatogénicos como el hallux abductus valgus, Índex plus, plantar flexi3n metatarsal, atrofia de la grasa plantar, aumento del índice de masa corporal, pronaci3n e incluso factores extrínsecos como el calzado inadecuado o la deambulaci3n prolongada (295).

5.3 Presiones plantares

Bajo condiciones normales, el pie está habilitado para distribuir las grandes fuerzas y por lo tanto evitar el desarrollo de las presiones altas del pie. Esta habilidad esta incapacitada en la diabetes y está principalmente relacionada

con los cambios en el pie debidos a la neuropatía motora y la restricción de la movilidad articular.

La movilidad alterada de las articulaciones metatarsofalángicas en los dedos en garra o martillo provocan cambios en la distribución de las presiones plantares y atrofia de la grasa plantar que fácilmente ocasiona úlceras en la planta del pie. Aunque la ulceración en los pacientes diabéticos es un proceso etiológico complejo, las investigaciones han observado que el aumento de presiones plantares es una de las principales causas. Un aumento de presión no solo obstaculiza el aporte sanguíneo sino que aumenta el riesgo de úlcera y la dificultad de tratarla con éxito.

Las presiones plantares elevadas están asociadas al aumento de riesgo del desarrollo de úlceras en el pie en varios estudios prospectivos. Pham et al. (128) encontraron que las presiones plantares $\geq 6 \text{ kg/cm}^2$ eran predictores independientes de la ulceración en el pie, presentando un riesgo 2 veces mayor. Sin embargo, la medición de las presiones plantares tenía una baja sensibilidad (59%) como cribado para la prevención de la ulceración, comparado con el monofilamento, vibración y NDS.

Lavery et al.(283) en un estudio de seguimiento durante 2 años de pacientes con diabetes, encontraron que las presiones plantares en pacientes con presencia de úlceras fueron significativamente mayores que en pacientes sin úlceras. Caselli et al.(285) midieron las presiones plantares en 30 pacientes con diabetes y diferentes grados de neuropatía periférica. Encontraron que todos los pacientes tuvieron un aumento de la presión plantar tanto en el antepié como en el retropié.

En un estudio de 167 pacientes diabéticos con antecedentes de úlcera, encontraron que las presiones máximas fueron registradas en el antepié con una mediana de 830kPa y la más baja en el mediopié con una mediana de 141kPa. La presencia de aumento del pico de presión en el antepié se correlacionó de manera significativa con cabezas metatarsales prominentes, dedo en garra, callosidad abundante y limitación de la movilidad de tobillo. El aumento de

presión en el mediopié se relacionó con la presencia de pie de Charcot, pie plano, índice de masa corporal elevado y limitación de la movilidad de tobillo. Y por último, el aumento de presión en el hallux se relacionó con una presencia de limitación de la movilidad de la 1ª articulación MTF e hiperqueratosis en dicha articulación (269).

Las presiones plantares elevadas en dinámica son frecuentes en pacientes diabéticos con neuropatía. El pico de presión plantar (PPP), que representa la cantidad máxima de presión durante una estancia y la integral presión-tiempo (IPT), que representa la cantidad de tiempo durante el cual se aplica la máxima presión, son dos mediciones de la presión plantar vertical evaluadas de manera frecuente. Diferentes estudios observacionales han investigado la factibilidad del uso de las presiones plantares para identificar el riesgo de ulceración, pero en todos ellos se han encontrado sensibilidades y especificidades bajas para estos test diagnósticos.

Recientemente, un meta análisis de estudios observacionales demostró que existían valores mayores de PPP e IPT en pacientes con neuropatía comparados con pacientes sanos y pacientes diabéticos controles sin neuropatía(266).

Los mismos autores, han realizado en la actualidad otro meta análisis para comparar las presiones plantares de los pacientes con antecedentes de UPD o úlceras activas e individuos con neuropatía sin historia de ulceración(296).

Respecto a los resultados de los PPP, encontraron que los pacientes con úlcera activa o antecedentes de úlcera presentaban mayores PPP con niveles de efecto moderados y una heterogeneidad también moderada entre los estudios. Igualmente encontraron que estos pacientes tenían mayor IPT con heterogeneidad también moderada entre estudios.

No se encontraron diferencias significativas en las presiones plantares entre pacientes con úlcera activa y pacientes con neuropatía sin historia de úlcera. En cambio, los pacientes con historia previa de úlcera presentaban de manera

significativa mayores PPP que los pacientes neuropáticos sin historia previa de úlcera, con heterogeneidad baja entre los estudios. Esto puede explicarse con la hipótesis de que los pacientes que tienen la úlcera activa intentan a la hora de caminar alterar sus características en los movimientos de la marcha y compensar la presión donde se localiza la úlcera. En cambio, posteriormente a la cicatrización de la herida, disminuye con el tiempo la estrategia de vigilar la marcha y las presiones plantares vuelven de nuevo a ser elevadas, provocando incluso el inicio de otra úlcera.

Respecto a la localización de las PPP, el meta análisis analizó 6 estudios que midieron las PPP en el antepié, encontrando que los pacientes con historia de úlcera previa o úlcera presente tuvieron mayores PPP en esta localización con heterogeneidad moderada entre los estudios.

Tres estudios revelaron mayores IPT en el antepié en pacientes con historia de úlcera o presencia de úlcera, con heterogeneidad alta entre los estudios.

Esta investigación también reveló los factores confusores que podían afectar a las mediciones de las presiones plantares, como el índice de masa corporal, edad y duración de la diabetes. Este análisis sugirió que un IMC elevado se asociaba con altas PPP en ambos grupos, aunque consideran necesario estudiar estos factores con mayor profundidad.

Como conclusión destacan, que aunque las presiones plantares son viables como herramienta de screening son necesarios estudios con grupos más homogéneos para clarificar la medida de las presiones plantares en las secuelas de las complicaciones de la neuropatía periférica.

Por lo tanto, la evaluación temprana de las presiones plantares en los pies de pacientes con diabetes es de gran importancia clínica con el fin de prevenir la ulceración.

El "Diabetic Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society" recomienda exámenes anuales del pie en pacientes con diabetes y de manera más frecuente en pacientes de alto riesgo de UPD.

El desarrollo de grandes presiones comienza en estadios iniciales de la neuropatía diabética, incluso en fases subclínicas de la enfermedad.(60) Sin embargo, algunos estudios señalan controversias en asumir estos paradigmas. Se cree que la úlcera neuropática no se explica mediante la presión plantar únicamente y la relación entre las deformidades y la neuropatía no parece estar bien establecida (294).

6 CLASIFICACIÓN DE RIESGO DEL PIE DIABÉTICO

La DM es uno de los desórdenes metabólicos más frecuentes, siendo necesario incrementar la prevención de sus complicaciones, como es el síndrome de pie diabético.

Un programa de prevención basado en la evidencia (detección precoz y control de los factores de riesgo del pie diabético) aporta que los pacientes con educación sanitaria, tratamiento multidisciplinar de las úlceras de pie diabético y revisiones periódicas, puede favorecer a disminuir las amputaciones en un rango del 49% al 85%. Por lo tanto, es crucial definir los estándares y mecanismos eficientes para la prevención de las úlceras de pie diabético y su consecuente amputación. El primer paso, debe ser una correcta identificación del grado de riesgo para la ulceración del pie en todos los pacientes.

Tras una revisión sistemática, se discutieron 13 artículos donde se obtuvieron 5 sistemas de estratificación que presentan una correcta metodología en su elaboración: University of Texas Foot Risk Stratification, International Working Group on Diabetes Foot, Scottish Intercollegiate Guideline Network Risk Assessment, American Diabetes Association y modelo de Boyko y colaboradores.

La mayoría de estos sistemas de estratificación presentaban variables principales como, la neuropatía diabética, la enfermedad vascular periférica, la deformidad del pie y la historia previa de úlcera y de AEI (297).

Fueron evaluados todos ellos mediante los componentes de la declaración STROBE de 22 puntos.

6.1 Universidad de Texas

Fue descrita por primera vez en 1998 por Lavery et al. (298) con 213 pacientes con diabetes, 76 pacientes con úlceras cicatrizadas recientemente (<4semanas) y 149 controles sin úlceras previas.

La sensibilidad vibratoria se evaluó mediante el Biotensiómetro, considerando un valor mayor de 25 voltios neuropatía diabética. La enfermedad vascular periférica se evaluó utilizando diferentes variables, claudicación intermitente, ausencia de pulsos palpables pedio y tibial posterior, presión transcutánea de oxígeno <30 mm Hg y un índice tobillo-brazo <0,80. Para categorizar las deformidades del antepié, además de hallux rigidus, se evaluó la presencia de hallux valgus, dedo martillo, dedo en garra o dedo en mazo, subluxación o dislocación de las articulaciones metatarsofalángicas y prominencia de las cabezas metatarsales en la planta del pie.

Los pacientes con neuropatía periférica sin otros factores de riesgo asociados (categoría 1) tenían 1,7 veces más riesgo de ulceración. Los pacientes con neuropatía y la deformidad en el pie (categoría 2) tenían 12,1 veces más probabilidades de tener una úlcera, y los pacientes con neuropatía, deformidad, y una historia de úlcera o amputación tenían 36,4 veces más probabilidades de desarrollar una UPD en comparación con la categoría 0 (categoría de referencia).

No fue posible calcular la precisión diagnóstica de las mediciones debido a la falta de tabulación cruzada con el número de casos y controles en cada estratificación de riesgo.

Por lo tanto, la clasificación de riesgo según la Universidad de Texas categoriza al paciente de la siguiente manera:

GRADO DE RIESGO	DEFINICIÓN
0	SIN NEUROPATÍA
1	NEUROPATÍA
2	NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD
3	NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD E HISTORIA DE AMPUTACIÓN

Tabla 6. Clasificación de riesgo de la Universidad de Texas

6.2 International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF)

El sistema de clasificación fue creado a través de un consenso de 45 expertos investigadores y clínicos de 23 países. Aunque hay un intervalo de 8 años entre ellos, los 2 artículos de Apelqvist et al. (299, 300) son muy similares. Ellos recomiendan el uso del monofilamento de Semmes-Weinstein 10g, el diapasón y la prueba de sensibilidad al algodón para la detección de la neuropatía.

Este sistema de estratificación nunca fue validado en su forma original para la predicción del desarrollo de úlceras.

A continuación se detalla la clasificación original por Apelqvist et al. (299, 300):

GRADO DE RIESGO	DEFINICIÓN
0	SIN NEUROPATÍA
1	NEUROPATÍA
2	NEUROPATÍA Y/O DEFORMIDAD EN EL PIE O EVP Y/O HISTORIA DE ULCERACIÓN O AMPUTACIÓN

Tabla 7. Clasificación de riesgo del IWGDF

En 2001, la efectividad de esta clasificación de riesgo fue evaluada y se realizaron pequeñas modificaciones (301). En un estudio prospectivo de 213 pacientes con una media de seguimiento de 30 meses, esta estratificación de riesgo fue evaluada para la predicción de úlceras de pie diabético.

Se consideró neuropatía diabética con uno o más sitios insensibles al monofilamento de Semmes-Weinstein 10g o la ausencia de sensibilidad al biotensiómetro >25 voltios. El índice tobillo/brazo inferior a 0,8 o alguno de los pulsos pedios no palpables se consideró presencia de enfermedad vascular periférica. La deformidad en el antepié fue definida como hallux valgus, dedo en martillo o garra y cabezas metatarsales prominentes.

Durante el seguimiento, 54 pacientes desarrollaron una UPD, 5,1% en el grupo 0, 14,3% en el grupo 1, 13,7% en el grupo 2, 55,8% en el grupo 3A y 84,2% en el grupo 3B. De manera significativa existieron mayor número de ulceraciones y amputaciones en los pacientes con estratificaciones de riesgo más altas ($p < 0,001$). Los individuos en el grupo de riesgo más alto tenían 34,1 (95% IC 11-105,8) veces más riesgo de desarrollar una UPD durante el periodo de seguimiento. Los pacientes con historia previa de ulceración tenían 17,8 veces más riesgo de

desarrollar una úlcera durante los 3 años de seguimiento que aquellos sin antecedentes de úlcera (riesgo 0,1 y 2).

Esta clasificación obtuvo una sensibilidad del 74% (95% IC 62-86) y una especificidad del 86% (95% IC 81-92), un LR+ de 5,35 (95% IC 3,52-8,14) y un LR- de 0,30 (95% IC 0,19-0,47), así como un valor predictivo positivo de 64 (95% IC 58-70). Aunque estos resultados indicaban buena efectividad del sistema, no tenían mediciones de precisión diagnóstica.

Las recomendaciones del IWGDF en la frecuencia de revisión del paciente para el grupo sin neuropatía es de una vez al año, para el grupo de neuropatía sin deformidad y sin EVP es cada 6 meses, para el grupo con neuropatía, deformidad y/o EVP es cada tres meses y para el grupo de pacientes con antecedentes de úlcera o amputación es de uno a tres meses.

La clasificación del IWGDF aporta una estructura efectiva y simple para la evaluación y del paciente diabético. El *checklist* es fácil y puede ser utilizado por los profesionales para asignar recursos de tratamiento, determinar la frecuencia de las visitas y aportar un cribado del riesgo del pie del paciente.

La clasificación validada por Peters et al. (301) fue la siguiente:

GRADO DE RIESGO	DEFINICIÓN
0	SIN NEUROPATÍA
1	NEUROPATÍA O EVP, SIN DEFORMIDAD
2	NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD O EVP
3	HISTORIA DE ULCERA O AMPUTACION

Tabla 8. Clasificación de riesgo del IWGDF por Peters et al.

Peters y colaboradores propusieron una subdivisión del grupo 3, separando los pacientes con historia de ulceración de los de historia de AEI. En 2008, Lavery et al. (302) incluyeron esta modificación en el sistema de clasificación e incluso propusieron una subdivisión en el grupo 2, 2A incluía sujetos con neuropatía y deformidad y grupo 2B incluía sujetos con EVP. Realizaron un estudio de cohortes prospectivo de 1.666 pacientes seguidos durante una media de 27 meses.

La neuropatía diabética se definía con el monofilamento de Semmes-Weinstein 10g y el biotensiómetro. Uno de los pulsos no palpables combinado con un índice tobillo/brazo inferior a 0,8 indicaba enfermedad vascular periférica. Deformidad se definió como una contractura que no pudiera corregirse por completo manualmente, como hallux valgus, dedo en garra o martillo, hallux rigidus y pie equino. La UPD se definió como la ulceración en todo el espesor de la piel que envuelve al pie o al tobillo.

Durante el seguimiento, en el grupo de riesgo 0 desarrollaron una úlcera el 2% de los pacientes, 4,5% en el grupo 1, 3% en el grupo 2A, 13,8% en el grupo 2B, 31,7% en el grupo 3A y 32,2% en el grupo 3B. Existía una tendencia de mayor número de ulceraciones, infecciones amputaciones y hospitalizaciones según aumentaba el grupo de riesgo ($p < 0,001$). Al subdividir el grupo 2 en 2B y 2A se produjo un aumento del número de complicaciones ($p < 0,001$), los pacientes con EVP presentaban significativamente mayor número de úlceras, infecciones, amputaciones y hospitalizaciones que el grupo con neuropatía y deformidad. En cambio, no existían diferencias en los resultados de los pacientes del grupo 1 (neuropatía) con los del grupo 2A (neuropatía y deformidad). Al estratificar los pacientes con antecedentes de úlcera y amputación existían diferencias significativas respecto al número de infecciones, amputaciones y hospitalizaciones en los pacientes con historia previa de amputaciones ($p < 0,001$). Las mediciones de la precisión diagnóstica fueron imposibles de realizar.

Esta nueva modificación de la clasificación de riesgo realizada por de Lavery et al. (302) se describe como:

GRADO DE RIESGO	DEFINICIÓN
0	SIN NEUROPATÍA O EVP
1	NEUROPATÍA, SIN EVP
2A	NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD, SIN EVP
2B	EVP
3A	HISTORIA DE ÚLCREA
3B	HISTORIA DE AMPUTACIÓN

Tabla 9. Clasificación de riesgo del IWGDF modificada por Lavery et al.

6.3 Scottish Intercollegiate Guideline Network Risk Assessment (SIGN)

Esta clasificación de riesgo fue creada al mismo tiempo que la clasificación del IWGDF, a través de una revisión sistemática basada en la evidencia y desarrollada mediante un equipo multidisciplinar.

Nunca fue validada en su forma original, aunque en 2006, Leese et al. (303) realizaron su validación con ligeras modificaciones a través de un estudio prospectivo de 8.923 pacientes.

En este estudio, la neuropatía fue detectada mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein 10g, la deformidad en el pie como aquella que impedía la capacidad de calzarse, la discapacidad funcional fue definida cuando el paciente no tenía la capacidad de llegar a sus pies y la discapacidad visual

cuando el paciente no era capaz de ver sus pies y poder tener un juicio clínico sobre los mismos. La palpación de pulsos fue utilizado en la evaluación clínica para el diagnóstico de enfermedad vascular periférica y en su ausencia, se utilizó un valor de índice tobillo brazo menor de 0,76 Fue la única clasificación que tuvo en cuenta variables como discapacidad funcional y discapacidad visual.

Los individuos sin factores de riesgo fueron considerados de bajo riesgo para el desarrollo de una UPD, aquellos con algún factor de riesgo presentaban un riesgo moderado, y los individuos con dos o más factores de riesgo o con historia previa de úlcera o amputación presentaban un riesgo alto.

De todos los pacientes, 3.526 desarrollaron una UPD, 0,36% en el grupo de bajo riesgo, 2,3% en el grupo de riesgo moderado y 29,4% el grupo de riesgo alto. Para el grupo de riesgo alto la sensibilidad fue del 84% (95% IC 79-90) y una especificidad del 90% (95% IC 89-91), el LR+ fue de 8,41 (95% IC 7,45-9,49) y LR- de 0,17 (95% IC 0,12-0,25). El valor predictivo positivo fue de 31 (95% IC 29-33) y la precisión diagnóstica de 90 (95% IC 89-91).

En este estudio se evaluó la concordancia interobservador de la estratificación de riesgo en 50 participantes entre dos profesionales de la salud, obteniendo un 0,95% de valor de kappa. La principal cualidad de esta estratificación de riesgo es identificar individuos con bajo riesgo de desarrollar UPD. Los pacientes clasificados dentro del grupo de bajo riesgo tenían un 99,6% de probabilidad de no desarrollar una úlcera.

Esta fue la clasificación de SIGN propuesta por Lee et al. (303):

GRADO DE RIESGO	DEFINICIÓN
BAJA	SIN EVP, SIN NEUROPATÍA, SIN DEFORMIDAD Y SIN DISCAPACIDAD VISUAL NI FÍSICA
MEDIA	NEUROPATÍA O EVP O DEFORMIDAD O DISCAPACIDAD VISUAL O DISCAPACIDAD FÍSICA
ALTA	HISTORIA DE ÚLCERA O AMPUTACIÓN O EVP Y NEUROPATÍA O CALLOSIDAD CON UN FACTOR DE RIESGO (ND, EVP, DEFOMIDAD)

Tabla 10. Clasificación de riesgo de SIGN

6.4 American Diabetes Association

Este sistema fue creado a partir de la revisión de la literatura. Se desarrolló un consenso basado en que todos los individuos con diabetes debían recibir un examen anual del pie para identificar los pacientes de alto riesgo. Este examen debía incluir la evaluación de la sensación protectora, deformidades y biomecánica, estado vascular, y la integridad de la piel. Las personas con una o más afecciones se consideraban pies de alto riesgo y debían ser evaluados con mayor frecuencia. La evaluación del estado neurológico debía incluir una evaluación mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g, y para la enfermedad vascular periférica una historia de claudicación y una evaluación de los pulsos del pie. Deben ser evaluadas también las deformidades digitales, la limitación de la movilidad articular y las alteraciones de la marcha.

Algunas de las principales variables fueron relacionadas con el desarrollo de úlceras en el pie (neuropatía, EVP, deformidad en el pie e historia de ulceración o amputación previa) (304, 305)

En 2008, una modificación fue propuesta por Boulton et al.(123, 306) propone un sistema de estratificación que se graduó mediante un riesgo estimado acumulado.

La neuropatía diabética fue clasificada mediante el Monofilamento de Semmes-Weinstein 10g, diapasón 128Hz, sensibilidad al pinchazo o pinprick, reflejos aquíleos o sensibilidad vibratoria. El resultado alterado de uno o más de estos test sugería pérdida de la sensación protectora. Ausencia del pulso pedio o tibial posterior indicaba enfermedad vascular periférica. Algunas de las deformidades asociadas a un aumento de riesgo de ulceración que se incluyen son el dedo en garra y dedo en martillo y la deformidad del pie con artropatía de Charcot.

Este sistema de estratificación fue descrito en cuatro artículos, sin embargo los dos artículos de Mayfield y colaboradores son idénticos, así como los dos de Boulton y colaboradores. Ninguna de las estratificaciones de la ADA fueron validadas para la predicción del desarrollo de úlceras.

La clasificación de la ADA desarrollada por Boulton et al. (123, 306) fue la siguiente:

GRADO DE RIESGO	DEFINICIÓN
0	SIN NEUROPATÍA, NI EVP NI DEFORMIDAD
1	NEUROPATÍA Y/O DEFORMIDAD
2	EVP Y/O NEUROPATÍA
3	HISTORIA DE ÚLCERA O AMPUTACIÓN

Tabla 11. Clasificación de riesgo de la ADA

Los pacientes con categoría 0 generalmente reciben educación para el cuidado de sus pies y reciben una evaluación de sus pies de manera anual. Los pacientes con categoría 1 generalmente reciben un manejo por el especialista cada 3-6 meses. En categoría 2 y 3 el paciente debe recibir un cuidado especializado de sus pies por profesionales expertos en el manejo del pie diabético de 1 a 3 meses.

6.5 El sistema de Boyko

Esta estratificación de riesgo fue desarrollada a través de los datos prospectivos del Estudio de Pie Diabético de Seattle (Settle Diabetic Foot Study) en un estudio prospectivo de 1.285 pacientes con un seguimiento de más de 3 años y con reevaluaciones cada 12 - 18 meses (307).

La neuropatía se evaluó mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10gr, dentro de la evaluación física se recogieron variables como dedo en garra o martillo, pie de Charcot, hallux limitus, edema, tinea pedis y onicomycosis. La úlcera en el pie fue definida como defecto del espesor total de la piel que necesitó más de 14 días en curar. En este sistema de clasificación la enfermedad vascular periférica no fue incluida.

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 216 desarrollaron UPD, 210 pacientes fallecieron y 277 se perdieron en el seguimiento.

La puntuación de riesgo fue asignada en las siguientes variables para predecir el desarrollo de ulceración: aumento de HbA1c ($p < 0,001$), alteración visual ($p 0,05$), historia previa de úlcera ($p < 0,001$), historia previa de amputación ($p < 0,001$), insensibilidad al monofilamento ($p < 0,001$), tinea pedis ($p 0,035$) y onicomycosis ($p 0,004$).

La probabilidad quedar libre de úlcera tras el seguimiento fue categorizada mediante cuartiles de puntuación de riesgo y analizada mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El cuartil menor fue de 0,61-1,47, el segundo menor cuartil fue de 1,48-1,99, el segundo mayor cuartil fue de 2-2,61 y el mayor cuartil fue de 2,62-5,07). La probabilidad de no desarrollar una úlcera fue menor

en a cuartiles más altos y hubo mayor probabilidad de desarrollar una úlcera en los cuartiles más bajos.

La puntuación fue obtenida mediante la siguiente ecuación: $\text{puntuación} = \text{HbA}_{1c} \times 0,0975 + 0,7101 \times (\text{neuropatía diabética}) + 0,3888 \times (\text{visión deficiente}) - 0,3206 \times (\text{tinea pedis}) + 0,4579 \times (\text{onicomicosis}) + 0,7784 \times (\text{historia previa de UPD}) + 0,943 \times (\text{historia previa de amputación de miembro inferior})$.

De acuerdo con los resultados de esta puntuación, los pacientes fueron estratificados de acuerdo a los siguientes grupos de riesgo:

GRUPO DE RIESGO	DEFINICIÓN
1	RIESGO BAJO (PUNTUACION < 1,48)
2	SUPERIOR A RIESGO BAJO (PUNTUACIÓN ENTRE 1,48 A ≤ 1,99)
3	ANTERIOR A RIESGO ALTO (PUNTUACIÓN DE 2 A ≤ 2,61)
4	RIESGO ALTO (PUNTUACIÓN ≥ 2,62)

Tabla 12. Clasificación de riesgo de Boyko et al.

Este fue el único estudio que incluyó la HbA1c como variable predictora y que evaluó la habilidad del sistema de clasificación para predecir el desarrollo de la úlcera al primer y quinto año de comenzar el seguimiento con un AUCs (área bajo la curva ROC) de 0,81 y de 0,76 respectivamente.

El sistema de Boyko et al. fue validado como propuesta original en 2010 de manera externa mediante un estudio retrospectivo de 360 pacientes con un seguimiento durante una media 25 meses (308), obteniendo que el 26% de los pacientes desarrollaron una úlcera.

Seis de las siete variables incluidas en el sistema de clasificación presentaron asociación significativa con el desarrollo de UPD en el estudio de validación externa.

Se asoció un mayor riesgo de desarrollar UPD a mayor estratificación de riesgo ($p < 0,001$).

Monteiro –Soares et al. (309) llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo con el fin de comparar todos los sistemas de clasificación en términos de estructura y validez. Se incluyeron 364 sujetos con una media de seguimiento de 12 meses, durante el cual 33 participantes (9,1%) desarrollaron una UPD.

En el grupo de riesgo más alto, el sistema de la Universidad de Texas presenta la sensibilidad más baja y el sistema de SIGN la especificidad y LR+ más bajo. El sistema de la Universidad de Texas y la Clasificación de Boyko presentaron los valores más altos de especificidad.

Al unir los grupos de riesgo más altos (alto + medio riesgo), el sistema SIGN presenta la especificidad y VPP más bajo, el sistema ADA presentó el LR+ más bajo. Una vez más, el sistema de la Universidad de Texas y el sistema de Boyko tuvieron los mayores valores de especificidad. Al unir los tres grupos de riesgo, (alto + medio + bajo riesgo), el sistema ADA presentó el LR+ más bajo y el sistema de la Universidad de Texas el valor más alto de especificidad.

	SISTEMA DE LA ADA			SISTEMA DE IWGDF			UNIVERSIDAD DE TEXAS			SISTEMA SIGN			SISTEMA BOYKO et al.		
	GRUPO DE RIESGO	VALOR %	95% IC	GRUPO DE RIESGO	VALOR	95% IC	GRUPO DE RIESGO	VALOR	95% IC	GRUPO DE RIESGO	VALOR	95% IC	GRUPO DE RIESGO	VALOR	95% IC
Sens	3	90,9	80,1-100	3A+3B	87,9	76,7-99,0	3	57,6	40,7-74,4	ALTO	100	NC	ALTO	69,7	54-85,4
Esp		70,4	65,5-75,3		70,7	65,8-75,6		84,6	80,7-88,5		51,4	46-56,7		83,4	79,4-87,4
VPP		23,4	16,1-30,8		23,0	15,7-30,4		27,1	16,7-37,6		16,0	11,7-22,3		29,5	19,4-19,6
VPN		98,7	97,3-100		98,3	96,7-100		95,2	92,8-97,7		100	NC		96,5	94,4-98,6
LR+		3,1	2,5-3,7		3,0	2,4-3,7		3,7	2,5-5,5		2,1	1,8-2,3		4,2	3-5,8
LR-		0,1	0,04-0,4		0,2	0,07-0,4		0,5	0,3-0,7		NC	NC		0,4	0,2-0,6

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positivo (LH+) y razón de verosimilitud negativo (LH-) de las clasificaciones de riesgo.

Todos los sistemas disponen por igual de gran precisión y todos los sistemas presentan un área bajo la curva ROC de valores superiores a 0,73. Además, se observó una tendencia para el desarrollo de úlceras de pie diabético en grupos de mayor riesgo.

Para el grupo de mayor riesgo o en la combinación de los grupos de medio y alto riesgo, se obtuvieron excelentes valores predictivos negativos y valores altos de sensibilidad también en la mayor parte de la de los sistemas. Esto significa que en casi todos los pacientes, el desarrollo de una UPD se predijo por los sistemas clasificación.

Al comparar los sistemas entre sí, se observó que el sistema de la Universidad de Texas, presentó el mayor valor de especificidad (similar a la puntuación de riesgo de Boyko et al.) y el más bajo de sensibilidad en el grupo de riesgo más alto. El sistema SIGN presenta la especificidad y LR+ más bajo en el grupo de mayor riesgo y la especificidad más baja y VPP en con la combinación de grupo de medio y alto riesgo.

Si se comparan los resultados de este estudio con los estudios propios de validación del sistema, se observó que el IWGDF presentó valores de especificidad y de VPP más bajos en comparación con el estudio de Peters et al.(301) El sistema SIGN presentó menor especificidad y VPP en comparación con un estudio de Leese et al. (303). La puntuación de riesgo de Boyko et al. fue validada externamente, por lo tanto no se encontraron diferencias(308). En cuanto a los sistemas de la ADA y Universidad de Texas nunca aportaron ninguna medida de precisión de diagnóstico en sus estudios.

Justificación del estudio

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La neuropatía diabética es la complicación más común del pie diabético, siendo la causante de la mayor parte de las úlceras en los pies de estos pacientes, por presentar insensibilidad a roces y traumatismos.

En el cribado de la neuropatía diabética se utilizan de manera rutinaria pruebas clínicas no invasivas para evaluar la sensibilidad en los pies de estos pacientes. El monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 10gr es un instrumento sencillo que permite evaluar la sensibilidad superficial y el Biotensiómetro es utilizado para evaluar la sensibilidad vibratoria o profunda.

Sin embargo, ambos instrumentos diagnósticos tienen cierta interpretación subjetiva por parte del profesional, ya que las respuestas del paciente en ocasiones son confusas, provocando una baja sensibilidad del test. Esta circunstancia, va a provocar que al categorizar el riesgo del paciente diabético, se corra el riesgo de clasificar al paciente con una categoría inferior a la correcta.

El TFS es un test clínico que permite de manera objetiva evaluar la neuropatía diabética de fibras cortas, alteración que se produce de manera precoz en el transcurso de la enfermedad en los pacientes diabéticos. El (TFS) permite clasificar al paciente en una categoría de riesgo mayor, ya que el diagnóstico de la neuropatía lo realiza de manera temprana, permitiendo así implantar la prevención necesaria y adecuada en el paciente con esta alteración sensitiva.

Sin embargo, no existen estudios que consideren este test diagnóstico como prueba para el cribado de la neuropatía dentro de la clasificación de riesgo del pie diabético. Por lo tanto, la investigación sobre cómo influye el resultado de los distintos test diagnósticos de exploración neurológica en la clasificación de riesgo del paciente será de utilidad para la prevención de complicaciones como es la UPD.

Hipótesis

HIPÓTESIS

El test de evaluación de la función sudomotora presenta mayor precisión diagnóstica para clasificar el riesgo del paciente diabético a desarrollar una úlcera en el pie frente a otras pruebas clínicas convencionales.

Objetivos

OBJETIVOS

1. Evaluar de forma prospectiva los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de una úlcera de pie diabético.
2. Comparar la categorización de riesgo de desarrollo de una úlcera en el pie dependiendo de los diferentes sistemas de clasificación, en base al diagnóstico de la neuropatía por diferentes métodos de diagnóstico clínico.
3. Definir la prueba de diagnóstico clínico de la neuropatía que permite de forma más temprana la identificación del riesgo del paciente de desarrollar una úlcera en el pie.
4. Identificar la prueba diagnóstica clínica de exploración neurológica más precisa para clasificar el riesgo del paciente en el desarrollo de úlceras de pie diabético.

Material y Métodos

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de seguimiento prospectivo durante un periodo comprendido entre julio del 2011 y abril del 2015, llevado a cabo en una cohorte de pacientes con DM que acuden a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se reclutaron 263 pacientes con diagnóstico de DM que acudieron a consulta programada a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad.
- Pacientes diabéticos Tipo 1 o Tipo 2 independientemente del tratamiento farmacológico que reciban para el control de su enfermedad, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (2).
- Capacidad adecuada del paciente para colaborar en las exploraciones y cumplimentación del registro de datos, presentando una marcha autónoma sin necesidad de ayudas de apoyo, tales como muletas, silla de ruedas, etc., y con las capacidades cognitivas inalteradas.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con presencia de úlcera en el momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes con amputación transmetatarsiana o amputación mayor infra o supracondílea.
- Neuropatías cuya etiología sea diferente a la diabética.
- Pacientes con lesiones nerviosas periféricas (traumáticas, asociadas a procesos quirúrgicos, parálisis del plexo, compresión de las raíces espinales, herpes zoster, poliradiculopatía, etc.)
- Pacientes con otras causas de sequedad de la piel plantar. Disfunción simpática colinérgica por otras enfermedades (neurodermatitis, psoriasis, escleroderma, alergias a metales, síndrome de Raynaud, hiperhidrosis, acrocianosis, etc.)
- Pacientes medicados con corticoesteroides, antihistamínicos, psicoactivos, diuréticos o Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, que impidan la sudoración.
- Pacientes con enfermedades reumáticas de tipo inflamatorio.
- Pacientes que presenten de forma activa o crónica una artropatía de Charcot.

3. MÉTODO

3.1 Aspectos éticos y consentimiento informado

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión, explicando previamente el estudio y sus objetivos y solicitando la firma del consentimiento informado (Anexo 1) que asegura salvaguardar siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos y someter todos los datos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre y a Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

La recogida de datos y todas las exploraciones fueron realizadas por el autor de la presente tesis.

3.2 Protocolo de evaluación inicial de los pacientes

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les cumplimentó una hoja de recogida de datos (Anexo 2) con las siguientes variables:

❖ **Datos generales:**

Número de registro (adjudicado de manera consecutiva), número de historia del paciente según el registro de Historias clínicas de la Clínica de Podología de la UCM, sexo, fecha de nacimiento (aa/bb/cccc), fecha de entrada en el estudio (aa/bb/cccc), talla (cm), peso (kg) e índice de masa corporal (Kg/cm^2).

❖ **Datos médicos relacionados con la diabetes:**

Tipo de DM (Tipo 1 o tipo 2), tiempo de evolución de la diabetes (años), control metabólico (Hemoglobina glicosilada, HbA_{1c} (%) y glucemia basal (mg/dl)).

❖ **Antecedentes médicos personales:**

- Antecedentes de tabaquismo: se recogieron las variables tanto si el paciente es fumador habitual o exfumador.
- Antecedentes de enolismo: Se define enolismo como consumo de riesgo de alcohol, aquel consumo superior a 40gr de etanol al día, más de 4 unidades de bebida estándar (UBEs) en varones y superior a 24 gr de etanol al día, más de 2 UBEs en mujeres (310).
- Retinopatía diabética: se define como la presencia de lesiones microvasculares típicas en la retina de una persona con diabetes, microaneurismas, hemorragias, exudados duros, manchas algodinosas, arrosamiento venoso, neovasos y tejido fibroso(21).
- Nefropatía diabética: La nefropatía diabética se define como la presencia de proteinuria de más de 0,5g/24hras (12).

- Hipertensión arterial: La hipertensión arterial sistémica es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mm/Hg (12).
- Hipercolesterolemia: se define como los niveles elevados de concentraciones de colesterol LDL (generalmente > 220 mg/dl), historia familiar de hipercolesterolemia, presencia de enfermedad coronaria prematura y depósitos de colesterol en forma de xantomas y/o arco corneal (12).
- Historia previa de úlcera o amputación: se recogieron los antecedentes previos de UPD y de amputación en el pie.

❖ Exploración neurológica:

- La sensibilidad superficial, se evaluó con el Monofilamento de Semmes-Weinstein (MSW) 5.07-10g (Novalab Ibérica, Madrid, España). El paciente debía mantener los ojos cerrados y se aplicó el monofilamento realizando un bucle sobre 10 puntos del pie (1ª, 3ª y 5ª cabezas metatarsales, 1º, 3º y 5º pulpejos, arco longitudinal interno y externo y dorso del pie). La ausencia de percepción de 4 puntos o más se consideró afectación de la sensibilidad superficial (119). (Imagen 1, 2, 3 y 4)



Imagen 1. Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07-10g.



Imagen 2



Imagen 3

Imagen 2. Exploración mediante el MSW

Imagen 3. Representación de los puntos explorados mediante el MSW

Imagen 4. Representación de los puntos explorados mediante el MSW



Imagen 4

- La sensibilidad profunda vibratoria, se realizó mediante el Biotensiómetro de Horwell (Novalab Ibérica, Madrid, España). Se evaluó en 5 prominencias óseas, maléolo interno, maléolo externo, 1ª y 5ª cabeza metatarsal e interfalángica del hallux. La ausencia de percepción de la vibración por encima de 25 voltios se consideró afectación de la sensibilidad profunda (129). (Imagen 5 y 6)

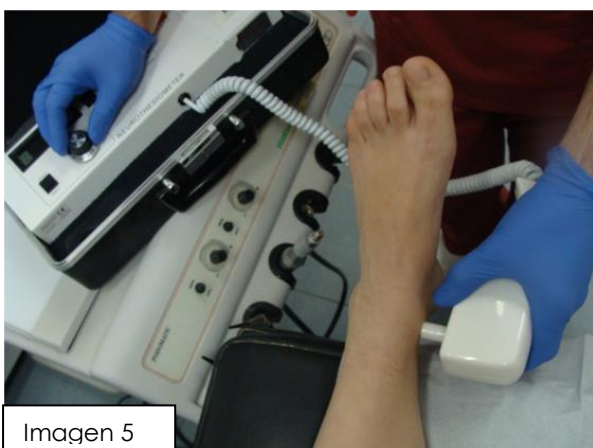


Imagen 5

Imagen 5. Biotensiómetro de Horwell.



Imagen 6

Imagen 6. Representación de los 5 puntos explorados mediante el biotensiómetro

Se definió la neuropatía cuando alguno de los anteriores test clínicos presentaba resultados compatibles con afectación neurológica.

Además se realizó el TFS;

- TFS (Neuropad®, de Miro Verbandstoffe, Wiehl- Drabenderhöhe, Germany). El parche se aplicó en un área limpia, sin hiperqueratosis, en la zona plantar entre la primera y la segunda cabeza metatarsal. Se consideró una respuesta normal, si el tiempo completo del cambio de color del parche de azul a rosa era de 10 minutos. La respuesta fue considerada anómala, si el tiempo de cambio de color excedía los 10 minutos, manteniendo el color azul. Si tras los 10 minutos de espera el parche tiene trazas azules y rosas, la respuesta fue considerada anormal y se recomienda repetir a los 6 meses (112,156, 157). (Imagen 7,8 y 9).



Imagen 7



Imagen 8



Imagen 9

Imagen 7. Exploración mediante el TFS. Parche color azul, resultado compatible con afectación de la función sudomotora.

Imagen 8. Exploración mediante el TFS. Parche color mixto, resultado compatible con afectación de la función sudomotora.

Imagen 9. Exploración mediante el TFS. Parche color rosa, resultado compatible con la normalidad.

❖ Exploración vascular:

- Palpación de pulso pedio a nivel del dorso del pie, en el primer espacio intermetatarsal, y pulso tibial posterior a nivel retromaleolar del maléolo interno. (Imagen 10 y 11)



Imagen 10. Imagen 10. Palpación de pulso pedio



Imagen 11. Imagen 11. Palpación de pulso tibial posterior

- Índice tobillo-brazo. Relación que existe entre la presión arterial sistólica del pie (arteria pedía y tibial posterior) y del brazo (arteria braquial o radial), medidas ambas mediante Doppler portátil (Doppler II, Huntleigh Healthcare Ltd, South Glamorgan, UK). Se tomó el valor más elevado entre la arteria pedía y la tibial posterior y el valor más alto entre la arteria braquial y radial. Se realizó la división entre el valor obtenido en el tobillo y el obtenido en el brazo para cada miembro. (Imagen 12 y 13)



Imagen 12



Imagen 13

Imagen 12. Medición de la presión arterial sistólica de la arteria radial mediante doppler portátil para cálculo de ITB.

Imagen 13. Medición de la presión arterial sistólica de la arteria pedia mediante doppler portátil para cálculo de ITB.

- Índice dedo-brazo: relación existente entre la presión arterial sistólica del dedo (arteria digital) medida mediante fotopletismografía digital (Systoe, Ttys Medical, Quermed, Madrid) y la presión arterial sistólica del brazo (arteria braquial o radial) medida mediante Doppler portátil. (Imagen 14 y 15)

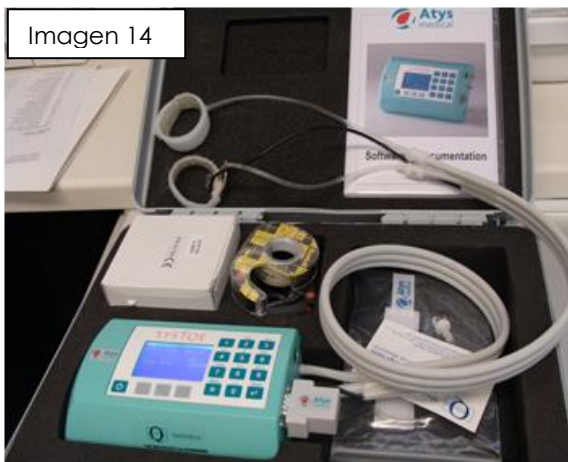


Imagen 14



Imagen 15

Imagen 14. Dispositivo para realización del IDB

Imagen 15. Aplicación de los manguitos del dispositivo en el primer dedo del pie para realización del IDB

Se definió al paciente con enfermedad vascular periférica (EVP) cuando no se palpó el pulso pedio o tibial posterior, el índice tobillo-brazo era menor de 0,9, la presión arterial sistólica del dedo era menor de 55 mm Hg con índice dedo-brazo menor de 0,7 (248).

❖ **Deformidades digitales:**

- Dedo en garra: se consideró dedo en garra cuando la articulación metatarsofalángica se encontraba en flexión dorsal, articulación interfalángica proximal en flexión plantar y la articulación interfalángica distal en flexión plantar. (Imagen 16)
- Dedo en martillo: se consideró dedo en garra cuando la articulación metatarsofalángica se encontraba en flexión dorsal, articulación interfalángica proximal en flexión plantar e interfalángica distal en hiperextensión (Imagen 17).
- Dedo supraductus: se definió como aquella deformidad asociada a la rotación en varo o valgo de la metatarsofalángica y la superposición en el dedo contralateral (Imagen 18).
- Hallux abductus valgus: deformidad en la que se combina la desviación del primer dedo alejándose de la línea media del cuerpo (adducción) con cierta rotación del mismo en el plano frontal (valgo). Por otra parte, el primer metatarsiano se desvía aproximándose a la línea media del cuerpo (aducción) y rota en varo (Imagen 19).
- Taylor bunion: se define como la prominencia en el aspecto lateral de la 5ª articulación metatarsofalángica con la posición del 5º dedo en varo (Imagen 20).



Imagen 16



Imagen 17

Imagen 16. Deformidad de dedo en garra

Imagen 17. Deformidad de dedo en martillo



Imagen 18



Imagen 19



Imagen 20

Imagen 18. Deformidad de dedo supraductus

Imagen 19. Deformidad de HAV

Imagen 20. Deformidad de Taylor Bunion

❖ **Movilidad articular:**

- Rango de movilidad de las articulaciones tibioperonea astragalina con rodilla en flexión y en extensión: el paciente se situó en decúbito prono sobre la camilla de exploración. Se realizó la máxima flexión dorsal de la articulación y se midió el ángulo mediante el goniómetro entre el borde plantar del pie y la bisección lateral del tercio distal de la pierna (Imagen 21).
- El mismo procedimiento se realizó con la rodilla en flexión (Imagen 22).

Se consideró que el paciente presentaba una limitación de la movilidad y por lo tanto deformidad en equino cuando se obtuvieron valores menores a 90 grados.



Imagen 21. Medición del rango de movilidad de la articulación tibioperonea astragalina con rodilla en extensión.



Imagen 22. Medición del rango de movilidad de la articulación tibioperonea astragalina con rodilla en flexión.

- Rango de movilidad de la primera articulación metatarsofalángica en carga y en descarga: con el paciente en sedestación (descarga) se colocó el fulcro del goniómetro en la cabeza del primer metatarsiano, un brazo se situó paralelo al primer radio y el otro paralelo a la falange proximal del hallux. Se realizó al paciente la máxima dorsiflexión de la articulación y se midieron los grados de movilidad (Imagen 23)
- El mismo procedimiento se realizó con el paciente en bipedestación (carga) (Imagen 24).

Se consideró que el paciente tenía una limitación de la movilidad y por lo tanto deformidad de hallux limitus cuando se obtuvieron valores menores a 60 grados en descarga y 30 en carga.



Imagen 23

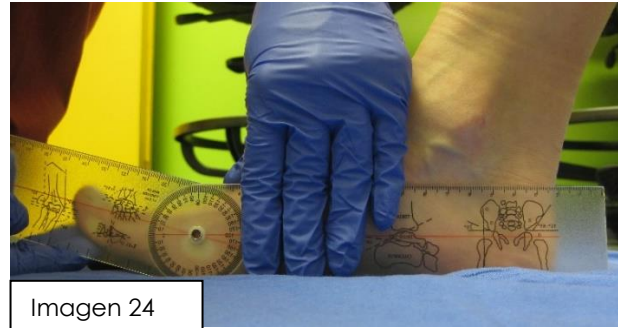


Imagen 24

Imagen 23. Medición del rango de movilidad de la 1ª articulación metatarsofalángica con el paciente en descarga.

Imagen 24. Medición del rango de movilidad de la 1ª articulación metatarsofalángica con el paciente en carga.

❖ Clasificación de riesgo

En base a los resultados obtenidos de las exploraciones anteriores se clasificó al paciente según las siguientes Clasificaciones de riesgo de pie diabético: Grupo Internacional de Pie Diabético (International Working Group of Diabetic Foot, IWGDF) e IWGDF modificada.

En ambas clasificaciones se consideró neuropatía cuando al menos un test de exploración neurológica presentaba resultados alterados (MSW y/o Biotensiómetro).

Clasificación IWGDF:

0: SIN NEUROPATÍA

1: NEUROPATÍA O EVP, SIN DEFORMIDAD

2: NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD O EVP

3: HISTORIA DE ULCERA O AMPUTACION

Clasificación IWGDF modificada:

0: SIN NEUROPATÍA O EVP

1: NEUROPATÍA, SIN EVP

2A: NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD, SIN EVP

2B: EVP

3A: HISTORIA DE ÚLCREA

3B: HISTORIA DE AMPUTACIÓN

Para cada una de las anteriores clasificaciones de riesgo se realizó la correspondiente categorización del paciente considerando la presencia de neuropatía cuando el (TFS) se encontraba afectado, dichas clasificaciones se denominaron de la siguiente manera:

Clasificación IWGDF/TFS

0: SIN NEUROPATÍA

1: NEUROPATÍA O EVP, SIN DEFORMIDAD

2: NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD O EVP

3: HISTORIA DE ULCERA O AMPUTACION

Clasificación IWGDF modificada/TFS:

0: SIN NEUROPATÍA O EVP

1: NEUROPATÍA, SIN EVP

2A: NEUROPATÍA Y DEFORMIDAD, SIN EVP

2B: EVP

3A: HISTORIA DE ÚLCREA

3B: HISTORIA DE AMPUTACIÓN

3.3 Protocolo de seguimiento

Una vez realizada la exploración del paciente, se le dieron las pautas de recomendación y cuidados en base a su clasificación de riesgo.

- Si se incluyó dentro de la clasificación 0 se recomendó acudir a revisión de manera anual.
- Si se incluyó dentro de la clasificación 1 se recomendó revisión cada 6 meses.
- Si se incluyó dentro de la clasificación 2 se recomendó la revisión a los 3 meses.
- Y por último, se incluyó dentro de la clasificación 3 se recomendó la revisión de manera mensual.

Se comenzó un régimen de seguimiento de manera bi-anual (cada 6 meses) realizando la revisión de historias clínicas de los pacientes o mediante registro telefónico si el paciente no hubiera acudido a consulta, para conocer si durante ese tiempo el paciente desarrolló una UPD.

4. MEDIDAS DE RESULTADO

La variable de resultado que se evaluó en este trabajo fue el evento de úlcera.

- Se consideró UPD la pérdida parcial o total de la integridad de la piel localizada por debajo de los maléolos.

4.1 Medidas de resultado temporales

Al tratarse de un estudio de seguimiento se definieron las siguientes medidas temporales: periodo hasta el evento y periodo de seguimiento.

El periodo de seguimiento de todos los pacientes comenzó el día que se le realizó la primera consulta, exploración y clasificación de riesgo. El estudio se consideró finalizado cuando apareció el primer evento o cuando tuvo lugar la última revisión del paciente.

- Se consideró periodo hasta el evento como el tiempo transcurrido desde la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha en el que se produjo el primer evento.
- Se consideró periodo de seguimiento o periodo de supervivencia desde la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha de último contacto con el paciente, independientemente de la causa de finalización. En los pacientes que desarrollaron un evento el periodo de supervivencia coincide con el periodo hasta el evento.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS para Windows, en su versión 22.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL).

La descripción de la muestra se realizó mediante tablas y gráficas, en las que se mostraron las variables cualitativas en función de su frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas en función de su media y desviación estándar, excepto las variables de tiempo que fueron expresadas mediante su mediana y su rango intercuartílico.

El análisis estadístico de las variables cualitativas se llevó a cabo mediante el test de Chi cuadrado de Pearson. El modelo multivariante de las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se realizó mediante una regresión logística.

La proporción de pacientes supervivientes se plasmó mediante la curva Kaplan-Meier; las diferencias de supervivencia entre los grupos fueron evaluadas a través del test de Log- Rank. El modelo de supervivencia de Cox fue aplicado para evaluar las covariables que mostraron riesgos proporcionales sobre el tiempo hasta evento y la supervivencia y fueron expresados mediante su Hazard Ratio, con un intervalo de confianza del 95%.

La precisión diagnóstica de los sistemas de clasificación de riesgo se evaluó mediante la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cociente de probabilidad positivo. La expresión gráfica del índice de exactitud diagnóstica se mostró mediante el área bajo la Curva ROC.

Para todos los test, se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$, para un intervalo de confianza del 95% y valores de β que establecen una potencia del estudio del 80%.

Resultados

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se reclutaron 263 pacientes a los que se les realizó una media de seguimiento de $41,55 \pm 3,5$ [35-48] meses.

A continuación se detallan los datos demográficos, datos de exploración neurológica y vascular, deformidades digitales, antecedentes de úlcera y amputación, goniometría articular y clasificación de riesgo de los 263 pacientes recogidos en el estudio.

En la tabla 14 se expresan datos demográficos de la muestra a estudio, como son los datos generales del paciente, datos relacionados con la diabetes y antecedentes médicos del paciente.

N=263		FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)		MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GÉNERO	MASCULINO	140	53,2%	EDAD (años)	68,37	±9,9
	FEMENINO	123	52,1%			
TIPO DE DM	TIPO 1	26	9,9%	IMC (Kg/cm²)	29,01	±7,9
	TIPO 2	237	90,1%			
RETINOPATÍA		53	20,2%	TIEMPO EVOLUCION DM (años)	13,99	±11,5
NEFROPATÍA		22	8,4%	HbA1c (%)	7,30	±1,2
ANTECEDENTES CV		72	27,4%	Glucemia basal (mg/dL)	132,80	±36,8
HIPERTENSION ARTERIAL		267	63,5%			
HIPERCOLESTEROLEMIA		176	66,9%			
SEDENTARISMO		44	16,7%			
TABAQUISMO		32	12,2%			
EX-TABAQUISMO		88	33,5%			
ENOLISMO		4	1,5%			
EX-ENOLISMO		9	3,4%			

Tabla 14. Datos demográficos de la muestra.

Abreviaturas: DM: Diabetes mellitus; NID: No insulino dependiente; ID: insulino dependiente; CV: Cardiovasculares; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

En la siguiente tabla se expresan las variables relacionadas con la exploración neurológica y vascular.

N=263	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)		MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
EVP	39	14,8%	ITB	1,1	±0,29
PRESENCIA PULSO PEDIO	216	82,1%	IDB	0,79	±0,23
PRESENCIA PULSO TIBIAL POSTERIOR	178	67,7%			
PRESENCIA NEUROPATÍA	138	52,5%			
AFECTACIÓN MSW	42	16%			
AFECTACIÓN BIOTENSIÓMETRO	131	49,8%			
AFECTACIÓN TFS	167	63,4%			

Tabla 15. Datos de exploración neurológica y vascular de la muestra.

Abreviaturas: EVP: Enfermedad vascular periférica, MSW: Monofilamento de Semmes-Weinstein, TFS: Test de la función sudomotora, ITB: índice tobillo-brazo, IDB: índice dedo-brazo.

A continuación se describen las variables relacionadas con las deformidades digitales encontradas en la muestra a estudio.

N=263	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
PRESENCIA DEFORMIDADES	162	61,6%
PRESENCIA DEDO EN GARRA	104	39,5%
PRESENCIA DEDO EN MARTILLO	17	6,5%
PRESENCIA DEDO SUPRADDUCTUS	17	6,5%
PRESENCIA HAV	98	37,3%
PRESENCIA JUANETE DE SASTRE	8	3%

Tabla 16. Distribución de las deformidades digitales en la muestra a estudio
Abreviaturas: HAV: Hallux Abductus valgus

En la tabla 17 se muestran los datos referentes a la limitación de movilidad articular y goniometría articular de la muestra a estudio.

N=263	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)		MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
LIMITACIÓN TPA EXT RODILLA	95	36,1%	MOV TPA EXT RODILLA (grados)	89,22	±6,9
LIMITACIÓN TPA FLEX RODILLA	53	20,2%	MOV TPA FLEX RODILLA (grados)	93,05	±6,8
LIMITACION 1ª MTF DESCARGA	181	68,8%	MOV 1ª MTF DESCARGA(grados)	49,04	±18,9
LIMITACIÓN 1ªMTF DESCARGA	182	69,2%	MOV 1ª MTF CARGA (grados)	20,09	±12,43

Tabla 17. Distribución de los pacientes con presencia de limitación de la movilidad articular y valor medio de goniometría articular expresado en grados.

Abreviaturas: TPA: tibioperonea astragalina; Ext: extensión; Flex: flexión; MTF: metatarsofalángica.

En la tabla 18 se muestran los pacientes de la muestra con antecedentes de úlcera y amputación.

N=263	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
ANTECEDENTES DE ULCERA	46	17,5%
ANTECEDENTES DE AMPUTACIÓN	17	6,5%

Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de pacientes con antecedentes de úlcera y antecedentes de amputación

A continuación se detalla la distribución de los pacientes en las clasificaciones de riesgo del IWGDF e IWGDF modificada y las clasificaciones correspondientes en base a los resultados del TFS.

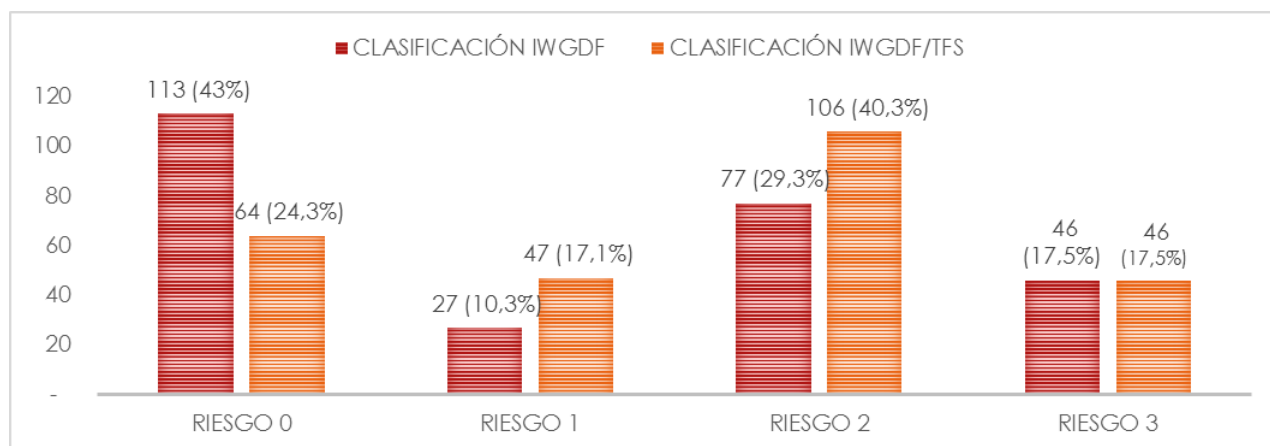


Gráfico 2. Relación de los pacientes según las clasificaciones de riesgo IWGDF e IWGDF/TFS

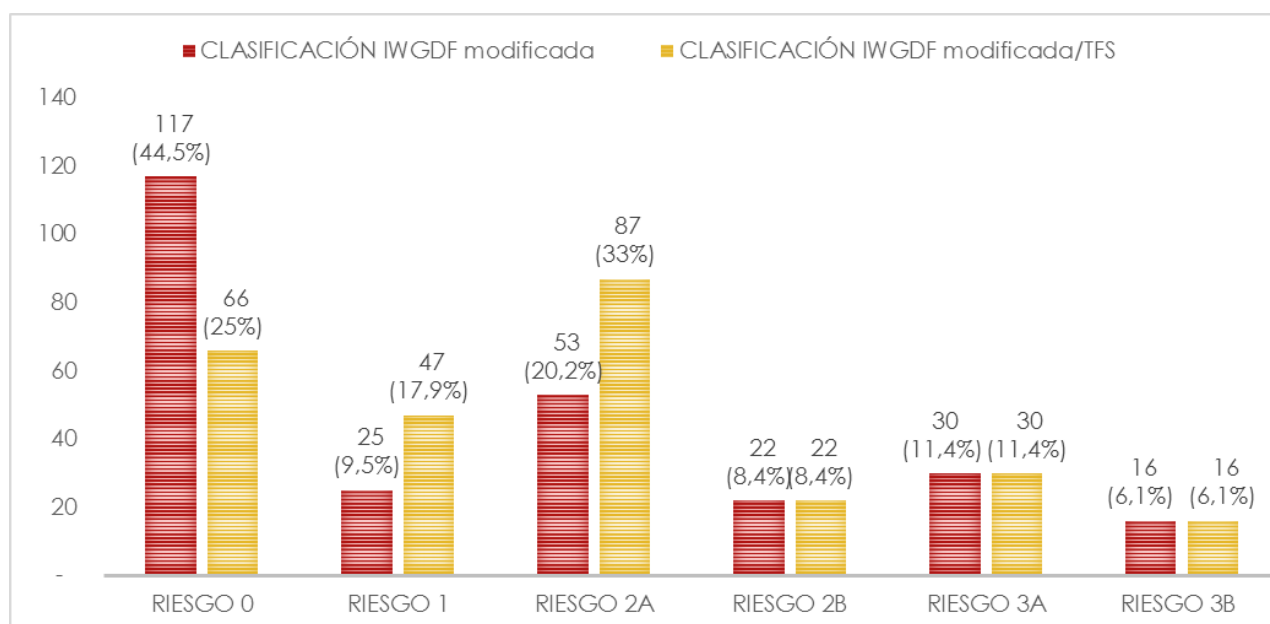


Gráfico 3. Relación de los pacientes según las clasificaciones de riesgo IWGDF modificada e IWGDF modificada /TFS

2. MUESTRA INCLUIDA EN EL SEGUIMIENTO

Se muestran los datos y el análisis perteneciente al grupo de pacientes que durante el seguimiento desarrollaron úlcera de pie diabético.

De los 263 pacientes incluidos, 60 (22,8%) pacientes desarrollaron UPD durante el seguimiento.

2.1 Análisis univariante

A continuación se muestra un análisis detallado del evento ulceración respecto al resto de variables: características demográficas, datos generales, datos relacionados con la diabetes y antecedentes médicos de los pacientes que desarrollaron úlcera respecto a los que no la desarrollaron (Tabla 19).

Se encontraron diferencias significativas en la variable género, siendo un factor de riesgo el género masculino frente al femenino para el desarrollo de UPD. La variable retinopatía diabética también obtuvo diferencias significativas respecto a la presencia de úlcera. En el resto de variables cualitativas a estudio no se mostraron diferencias significativas. En el análisis de las variables cuantitativas no mostraron asociaciones significativas, para el grupo de pacientes que desarrollaron úlcera durante el seguimiento frente a los que no la desarrollaron.

N=263	ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR [IC 95%]
GÉNERO			
MASCULINO	43(71,7%)	98(48,3%)	0,001; 2,7[1,4-5]*
FEMENINO	17(28,4%)	105 (51,7%)	
TIPO DE DM			
TIPO1	6(10%)	20(9,9%)	0,97
TIPO2	54(90%)	183(90,1%)	
RETINOPATÍA	18(30%)	35 (17,2%)	0,030; 2,05[1,06-3,9]*
NEFROPATÍA	6(10%)	16(7,9%)	0,60
ANTECEDENTES CV	14(23,3%)	58(28,6)	0,42
HIPERTENSION ARTERIAL	38(63,3%)	129(63,5%)	0,97
HIPERCOLESTEROLEMIA	44(73,3%)	132(65%)	0,22
SEDENTARISMO	8(13,3%)	36(17,7%)	0,42
TABAQUISMO	10(16,6%)	22(10,8%)	0,22
EX-TABAQUISMO	23(38,3%)	65(32%)	0,36
ENOLISMO	1(1,6%)	3(1,5%)	0,91
EX-ENOLISMO	4(6,7%)	5(2,5%)	0,11
	MEDIA±DE	MEDIA±DE	
EDAD (años)	68,15±10,65	68,44±9,7	0,84
IMC (Kg/cm²)	27,97±4,37	29,32±8,7	0,25
HbA1c (%)	7,4±1,4	7,2±1,1	0,48
GLUCEMIA BASAL (mg/dL)	134,47±45,5	132,38±33,9	0,71
TIEMPO EVOLUCION DM (años)	14,69±12,4	13,78±11,3	0,59

Tabla 19. Datos Demográficos de los pacientes que desarrollaron evento de ulceración y los que no durante el periodo de seguimiento.

Abreviaturas: DM: Diabetes mellitus; NID: No insulino dependiente; ID: insulino dependiente; CV: Cardiovasculares; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. DE: Desviación estándar

*Valores de p<0.05 establecen asociación estadísticamente significativa

A continuación se detallan los resultados del análisis univariante entre las distintas variables cualitativas: presencia de EVP, ausencia de pulsos, así como con las variables cuantitativas ITB e IDB respecto al evento de ulceración (Tabla 20).

Se hallaron asociaciones estadísticamente significativas en los pacientes con presencia de EVP ($p=0,000$; $3,7[1,8-7,5]$) y ausencia de pulsos ($p=0,016$; $2,3[1,1-4,8]$).

N=60	ULCERA n=60	SIN ULCERA n=203	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR [IC 95%]
EVP	18(30%)	21(10,3%)	0,000; 3,7[1,8-7,5]*
AUSENCIA PULSO PEDIO	15(31,9%)	32(15,8)	0,10
AUSENCIA PULSO TIBIAL POSTERIOR	34(56,7%)	51(25,1%)	0,000; 3,8[2,1-7,1]*
AUSENCIA DE AMBOS PULSOS	15 (25%)	25 (12,3%)	0,016; 2,3 [1,1-4,8]*
	MEDIA \pm VDE	MEDIA \pm DE	
ITB	1,1 \pm 0,37	1,1 \pm 0,27	0,91
IDB	0,73 \pm 0,29	0,81 \pm 0,21	0,14

Tabla 20. Asociación entre las variables de exploración vascular y el evento de ulceración.
Abreviaturas: EVP: Enfermedad vascular periférica, MSW: Monofilamento de Semmes-Weinstein, Explo neurolog: exploración neurológica, ITB: índice tobillo-brazo, IDB: índice dedo-brazo.
DE: Desviación estándar. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. DE: Desviación estándar

*Valores de $p<0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

Del mismo modo, se realizó el análisis entre las variables de exploración neurológica, presencia de neuropatía, afectación del test MSW, afectación del biotensiómetro, afectación del TFS y la presencia de todos los test afectados con el evento de ulceración (Tabla 21).

Se hallaron asociaciones estadísticamente significativas en los pacientes con presencia de neuropatía (MSW o biotensiómetro afectado) ($p=0,000$; 5[2,5-10]). Evaluando los test de exploración neurológica por separado se observó un riesgo de 8,9 de presentar una úlcera cuando el TFS estaba afectado ($p=0,000$; 8,9[3,4-23,2]), respecto a un riesgo de 7,8 del MSW y de 5,1 del biotensiómetro ($p=0,000$; 7,8[3,8-15,9] y $p=0,000$; 5,1[2,6-1] respectivamente). La afectación de ambos test estándar de exploración neurológica (MSW y biotensiómetro) mostraba menor riesgo de desarrollar una úlcera que presentar además afectación del TFS (0,000; 10,4 [4,8- 22,3] versus 0,000; 12,4[5,3-29,1]).

N=263	ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR [IC 95%]
PRESENCIA NEUROPATÍA	48(80%)	90(44,3%)	0,000; 5 [2,5-10]*
AFECTACIÓN MSW	25(41,7%)	17(8,4%)	0,000; 7,8 [3,8-15,9]*
AFECTACIÓN BIOTENSIÓMETRO	47(78,3%)	84(41,4%)	0,000; 5,1[2,6-10]*
AFECTACIÓN MONOFILAMENTO Y BIOTENSIÓMETRO	25 (41,7%)	13 (6,4%)	0,000; 10,4 [4,8-22,3]*
AFECTACIÓN TFS	55(91,7%)	112 (55,2%)	0,000;8,9 [3,4-23,2]*
TODOS LOS TEST AFECTADOS	22(36,7%)	9(4,4%)	0,000;12,4 [5,3-29,1]*

Tabla 21. Asociación entre las variables de exploración neurológica y el evento de ulceración. Abreviaturas: MSW: Monofilamento de Semmes-Weinstein, Explo neurolog: exploración neurológica.

DE: Desviación estándar. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza. DE: Desviación estándar

*Valores de $p < 0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

A continuación se muestran los resultados del análisis univariante entre las distintas variables cualitativas: presencia de deformidades y el evento de ulceración (Tabla 22).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de algún tipo de deformidad ($p=0,03$; $1,9[1-3,7]$) y el evento de ulceración, así como de manera aislada, con la presencia de deformidad de dedo en garra ($p=0,001$; $2,7[1,5-4,9]$). La presencia de HAV ($p=0,011$; $0,4[0,2-0,8]$) se consideró un factor protector para el desarrollo de UPD.

N=263	ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR [IC 95%]
PRESENCIA DE DEFORMIDADES	44(73,3%)	118(58,1%)	0,03; 1,9[1-3,7]*
PRESENCIA DEDO EN MARTILLO	5(8,3%)	12(5,9%)	0,50
PRESENCIA DEDO EN GARRA	35(58,3%)	69(34%)	0,001; 2,7[1,5-4,9]*
PRESENCIA DEDO SUPRADDUCTUS	3(5%)	14(6,9%)	0,60
PRESENCIA HAV	14(23,3%)	84(41,4%)	0,011; 0,4[0,2-0,8]*
PRESENCIA JUANETE DE SASTRE	0	8(3,9%)	0,11

Tabla 22. Asociación entre la presencia de deformidades y el evento de ulceración.

Abreviaturas: HAV: Hallux Abductus valgus

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

*Valores de $p < 0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

En los resultados del análisis univariante entre variables cualitativas: limitación de la movilidad articular y el evento de ulceración, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la limitación de la movilidad de la 1ª articulación metatarsofalángica tanto en carga como en descarga y el evento de ulceración ($p=0,004$; 3[1,3-6,4] y $p=0,004$; 2,9[1,3-6,3] respectivamente).

N=263	ULCERA	SIN ULCERA	P-valor; OR [IC 95%]
	n=60	N=203	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	
LIMITACIÓN TPA EXT RODILLA	19(31,7%)	76(37,4%)	0,41
LIMITACIÓN TPA FLEX RODILLA	17(28,3%)	36(17,7%)	0,07
LIMITACION 1ª MTF DESCARGA	50(84,7%)	131(64,9%)	0,004; 3 [1,3-6,4]*
LIMITACIÓN 1ªMTF CARGA	50(84,7%)	132(65,3%)	0,004; 2,9 [1,3-6,3]*

Tabla 23. Relación de los pacientes con presencia de limitación de la movilidad articular y desarrollo de úlcera o no durante el seguimiento.

Abreviaturas: TPA: tibioperonea astragalina; Ext: extensión; Flex: flexión; MTF: metatarsofalángica.

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

*Valores de $p<0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

En los resultados del análisis univariante entre variables cuantitativas: grados de la movilidad articular y el evento de ulceración, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la media de grados de movilidad de la 1ª articulación metatarsofalángica tanto en carga como en descarga y el evento de ulceración ($p=0,001$ y $p=0,004$; $2,9[1,3-6,3]$), siendo menor en los pacientes que desarrollaron UPD ($15,29\pm12,17$ y $41,54\pm18,61$ grados respectivamente) durante el seguimiento respecto a los que no ($21,50\pm12,18$ y $51,23\pm18,56$ grados respectivamente).

N=263	ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203	
	MEDIA± DE	MEDIA± DE	P-valor
MOV TPA EXT RODILLA (grados)	89,30±6,4	89,20±7	0,92
MOV TPA FLEX RODILLA (grados)	92,15±7,1	93,31±6,8	0,26
MOV 1ª MTF DESCARGA(grados)	41,54±18,61	51,23±18,56	0,001*
MOV 1ª MTF CARGA (grados)	15,29±12,17	21,50±12,18	0,001*

Tabla 24. Relación de los pacientes según los grados de movilidad articular y el desarrollo de úlcera o no durante el seguimiento.

Abreviaturas: TPA: tibioperonea astragalina; Ext: extensión; Flex: flexión; MTF: metatarsofalángica.

DE: Desviación estándar. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

*Valores de $p<0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

Tanto las variables de historia previa de úlcera y amputación se encontró relación estadísticamente significativa con el desarrollo de ulceración durante el seguimiento ($0,000$; $15,4[7,3-32,4]$ y $0,000$; $33,5 [7,3-151,7]$ respectivamente).

N=263	ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR [IC 95%]
ANTECEDENTES DE ULCERA	32(53,3%)	14(6,9%)	0,000; 15,4[7,3-32,4]*
ANTECEDENTES DE AMPUTACIÓN	16(25%)	2(1%)	0,000; 33,5[7,3-151,7]*

Tabla 25. Relación de los pacientes con historia previa de úlcera o amputación y el desarrollo de úlcera o no durante el seguimiento.

Abreviaturas: OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

*Valores de $p < 0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

2.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante se llevó a cabo una regresión logística para la variable del evento de ulceración con aquellas variables confusoras que dieron significación estadística en el análisis univariante.

Para construir el modelo se recogieron variables que presentaban significación estadística ($p < 0,05$).

	pvalor	OR	[IC 95%]
TFS	0,000	11,7	3,3-41,05
ANTECEDENTES DE ULCERA	0,000	7,5	3-18,4
ANTECEDENTES DE AMPUTACION	0,014	11,1	1,6-76,6

Tabla 26. Modelo multivariante de regresión logística del evento de ulceración con las variables cualitativas con asociación en el análisis univariante

Abreviaturas: OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confianza

*Valores de $p < 0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

Presentar el TFS afectado indica 11,7 veces más riesgo de desarrollar una UPD, prácticamente el mismo riesgo que tener historia previa de amputación (11,1 veces). La historia previa de úlcera representa 7,5 veces más riesgo de desarrollar el evento de úlcera.

2.3 Análisis de supervivencia

A continuación se muestra un análisis del tiempo en el que acontecieron los eventos de ulceración. La media hasta el evento de ulceración fue de $9,8 \pm 9,1$ meses [0,5-32].

Para mostrar la proporción de pacientes que desarrollaron úlcera a lo largo del tiempo, creamos intervalos de tiempo de 6 meses. A continuación se detalla la distribución de los pacientes que desarrollaron úlcera y los que quedaron libre de ella a los 6,12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses de seguimiento.

N=60	Número y porcentaje acumulado de pacientes con úlcera al final del intervalo	Número y porcentaje acumulado de pacientes libres de lesión al final del intervalo
ÚLCERA DE 0-6 MESES	31 (51,7%)	172 (84,7%)
ÚLCERA DE 6-12 MESES	41 (68,3%)	162 (79,8%)
ÚLCERA DE 12-18 MESES	53 (88,3%)	150 (73,8%)
ÚLCERA DE 18-24 MESES	57 (95%)	146 (71,9%)
ÚLCERA DE 24-30 MESES	59 (98,3%)	144 (70,9%)
ÚLCERA DE 30-36 MESES	59 (98,3%)	144 (70,9%)
ÚLCERA DE 36-42 MESES	60 (100%)	143 (70,4%)

Tabla 27. Distribución de eventos de ulceración en intervalos de tiempo de 6 meses y proporción acumulada de pacientes con úlcera durante el seguimiento.

La siguiente figura corresponde a las estimaciones de la función de supervivencia, donde se muestra la probabilidad de permanecer libre de ulceración en el tiempo.

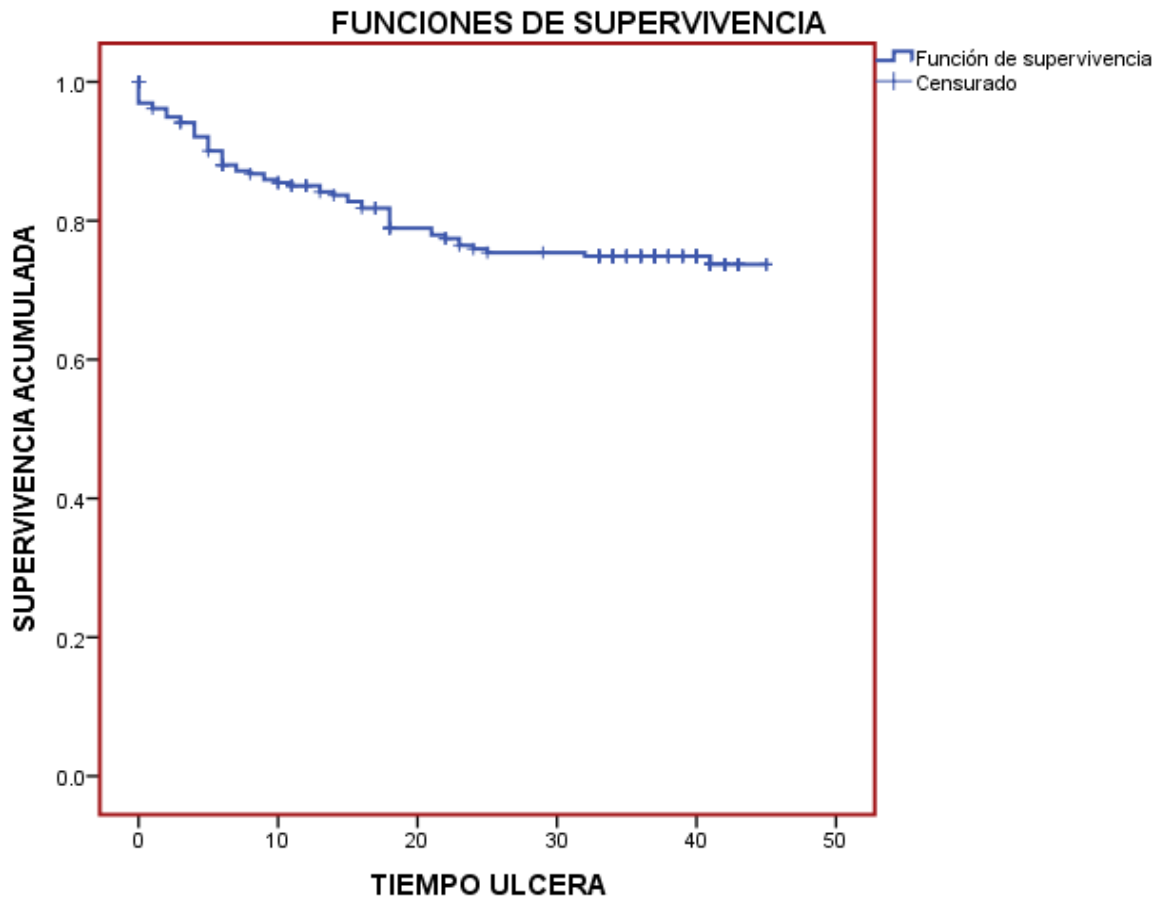


Gráfico 4. Función de supervivencia para los eventos de ulceración en la muestra de seguimiento.

Se compararon las funciones de supervivencia mediante el análisis de riesgos proporcionales para las siguientes variables de seguimiento:

- Género
- Tipo de Diabetes
- Retinopatía
- Nefropatía
- Antecedentes CV
- Hipertensión arterial
- Hipercolesterolemia
- Sedentarismo
- Tabaquismo
- Ex-tabaquismo
- Enolismo
- Ex-enolismo
- Enfermedad vascular periférica
- Ausencia de pulsos
- Ausencia de pulso pedio
- Ausencia de pulso tibial posterior
- Monofilamento
- Biotensiómetro
- TFS
- Dedo en martillo
- Dedo en garra
- Dedo supraductus
- Juanete de sastre
- HAV
- Limitación 1ªAMTFcarga
- Limitación 1ªAMTF descarga
- Limitación tobillo flexión rodilla
- Limitación tobillo extensión rodilla
- Antecedentes de ulcera
- Antecedentes de amputación

La siguiente tabla muestra la asociación del tiempo de padecimiento del evento de ulceración con las variables cualitativas de seguimiento:

VARIABLES	pvalor	VARIABLES	pvalor
GÉNERO	0,001*	AUSENCIA DE PULSO TIBIAL POSTERIOR	0,000*
TIPO DIABETES	0,96	MSW	0,000*
RETINOPATIA	0,023*	BIOTENSIOMETRO	0,000*
NEFROPATIA	0,55	TFS	0,000*
ANTECEDENTES CV	0,46	DEDO EN MARTILLO	0,40
HIPERTENSION ARTERIAL	0,82	DEDO EN GARRA	0,001*
HIPERCOLESTEROLEMIA	0,31	DEDO SUPRADDUCTUS	0,62
SEDENTARISMO	0,55	JUANETE DE SASTRE	0,12
TABAQUISMO	0,30	HAV	0,01*
EX-TABAQUISMO	0,29	LIMITACION 1ªAMTF CARGA	0,01*
ENOLISMO	0,86	LIMITACION 1ªAMTF DESCARGA	0,005*
EX-ENOLISMO	0,14	LIMITACION TOBILLO FLEXION RODILLA	0,07
EVP	0,000*	LIMITACION TOBILLO EXTENSION RODILLA	0,32
AUSENCIA DE PULSOS	0,005*	ANTECEDENTES DE ULCERA	0,000*
AUSENCIA DE PULSO PEDIO	0,07	ANTECEDENTES DE AMPUTACION	0,000*

Tabla 28, Kaplan Meier de evento de ulceración, para las variables cualitativas en la muestra de seguimiento.

Abreviaturas. DM: Diabetes mellitus; CV: Cardiovascular; EVP: Enfermedad Vascular periférica, MSW: Monofilamento de Semmes-Weinstein; TFS: Test de la función sudomotora; HAV: Hallux Abductus Valgus; AMTF: articulación metatarsofalángica.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Se realizó una estimación paramétrica analizando la probabilidad acumulativa de no sufrir lesión durante el periodo de seguimiento a los 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses para cada una de las variables significativas.

VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA	ULCERA DE 0-6 MESES	ULCERA DE 6-12 MESES	ULCERA DE 12-18 MESES	ULCERA DE 18-24 MESES	ULCERA DE 24-30 MESES	ULCERA DE 30-36 MESES	ULCERA DE 36-42 MESES	Log-Rank	pvalor
GÉNERO	0,84	0,79	0,71	0,67	----	----	0,64	10,28	0,001*
RETINOPATÍA	0,80	0,78	0,67	0,62	----	----	----	4,1	0,43*
EVP	0,69	0,66	0,48	0,45	----	----	----	22,1	0,000*
PULSOS AUSENTES	0,79	0,72	0,59	0,56	----	----	----	7,8	0,005*
PULSO TP AUSENTE	0,91	0,90	0,89	0,84	0,84	----	----	25,08	0,000*
MSW	0,62	0,56	0,48	0,40	0,37	----	0,33	49,7	0,000*
BIOTENSIOMETRO	0,79	0,74	0,65	0,60	----	----	0,56	31,3	0,000*
TFS	0,83	0,79	0,70	0,65	----	----	0,62	24,2	0,000*
DEDO EN GARRA	0,79	0,76	0,69	0,65	----	----	----	11,7	0,001*
HAV	0,93	0,91	0,86	0,83	----	----	----	5,8	0,016*
LIMITACION 1ºAMTF CARGA	0,85	0,81	0,75	0,71	----	----	0,69	6,4	0,011*
LIMITACION 1ºAMTF DESCARGA	0,86	0,81	0,70	----	----	----	0,68	7,9	0,005*
ANTECEDENTES DE ULCERA	0,54	0,41	0,36	0,27	----	----	0,22	104,3	0,000*
ANTECEDENTES DE AMPUTACION	0,47	0,33	0,13	0,67	----	----	0	79	0,000*

Tabla 29. Función de supervivencia de las variables influyentes en la disminución de la supervivencia global de la muestra de estudio, según la estimación de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier.

Abreviaturas. DM: Diabetes mellitus; CV: Cardiovascular; EVP: Enfermedad Vascular periférica, MSW: Monofilamento de Semmes-Weinstein; TFS: Test de la función sudomotora; HAV: Hallux Abductus Valgus; AMTF: articulación metatarsofalángica.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

A continuación se muestra la gráfica de la función de supervivencia de la variable género, que mostró riesgos proporcionales:

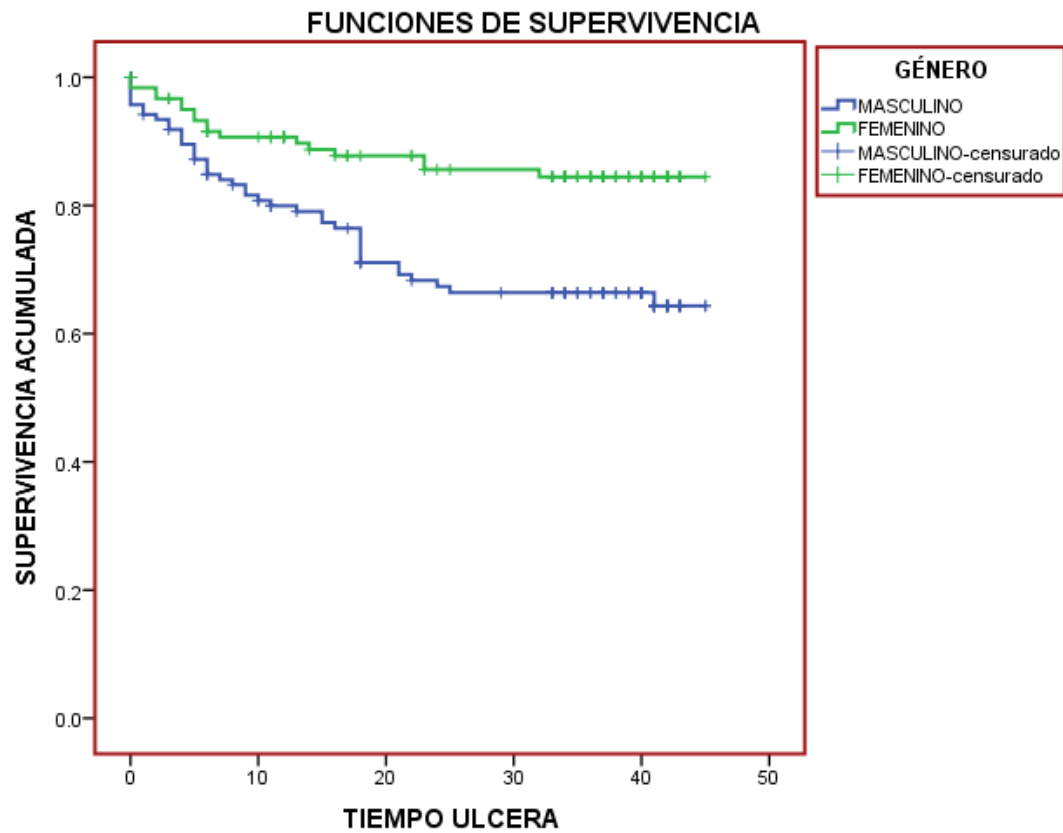


Gráfico 5. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable género.

Otra variable que mostró riesgos proporcionales fue la nefropatía. A continuación se muestra la función de supervivencia para dicha variable:

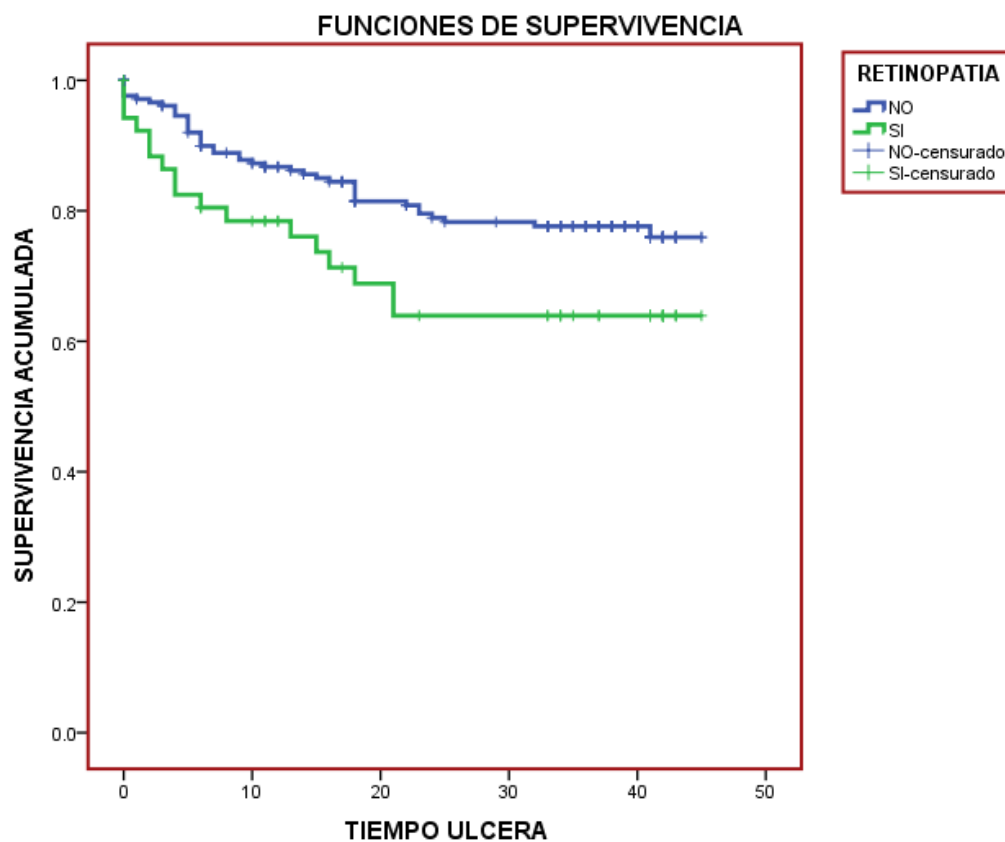


Gráfico 6. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable retinopatía.

Tanto la variable de ambos pulsos ausentes, ausencia de pulso tibial posterior y presencia de EVP mostraron riesgos proporcionales, a continuación se muestran las gráficas de la función de supervivencia de dichas variables:

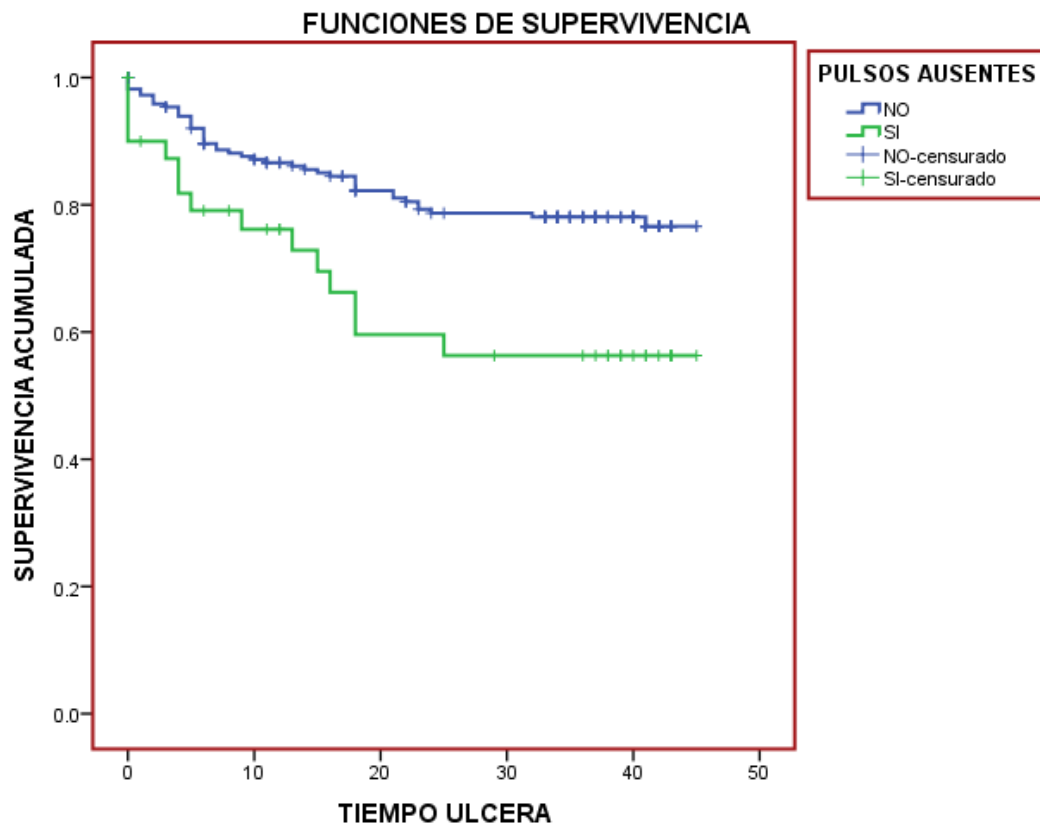


Gráfico 7. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable pulsos ausentes.

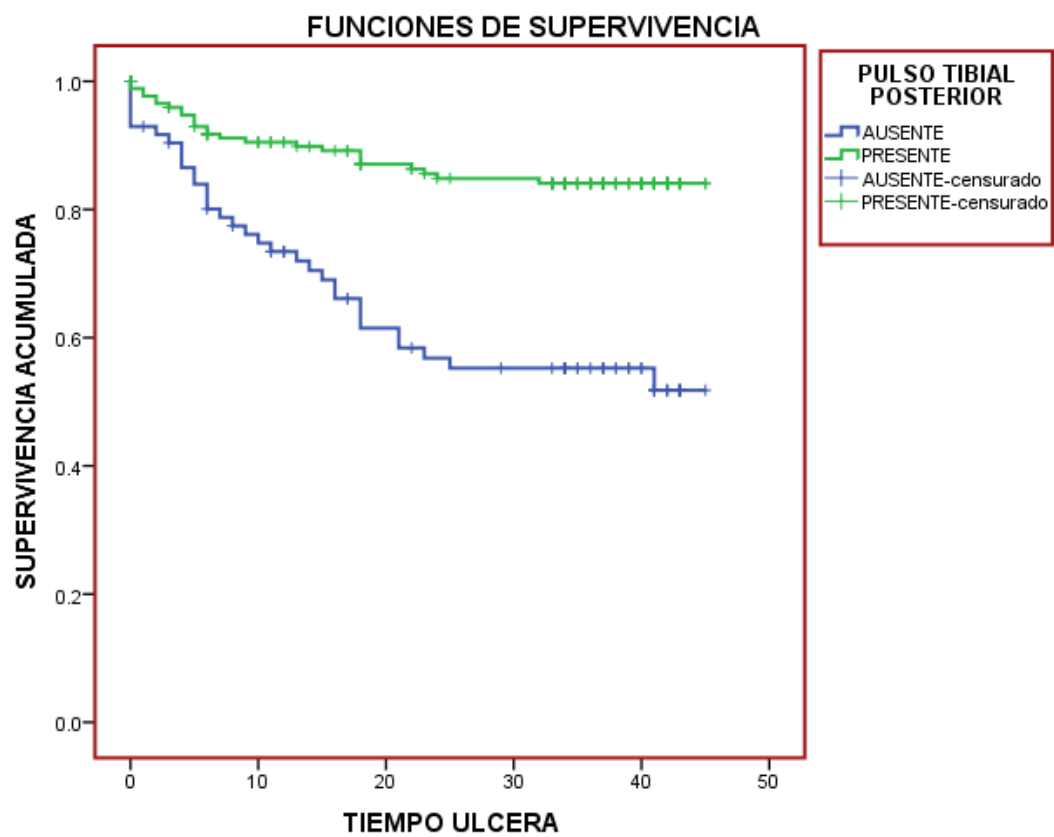


Gráfico 8. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable ausencia de pulso tibial posterior.

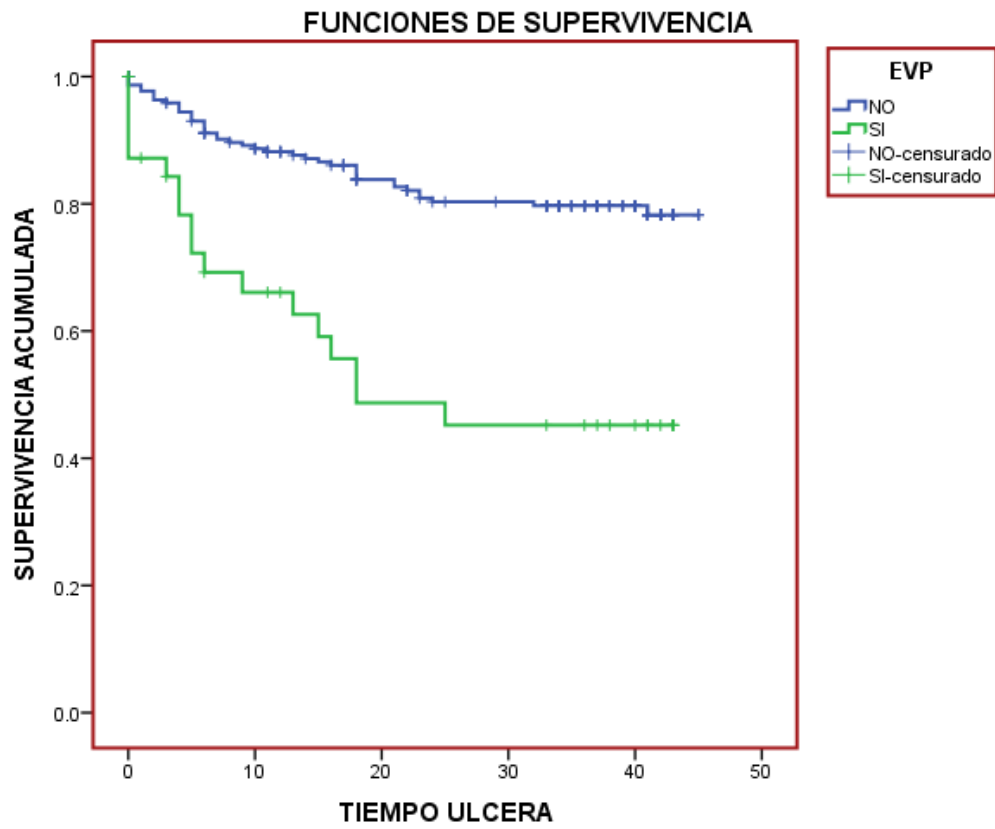


Gráfico 9. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable presencia de EVP.

A continuación se muestran las gráficas de la función de supervivencia de las variables MSW, biotensiómetro y TFS, que mostraron riesgos proporcionales:

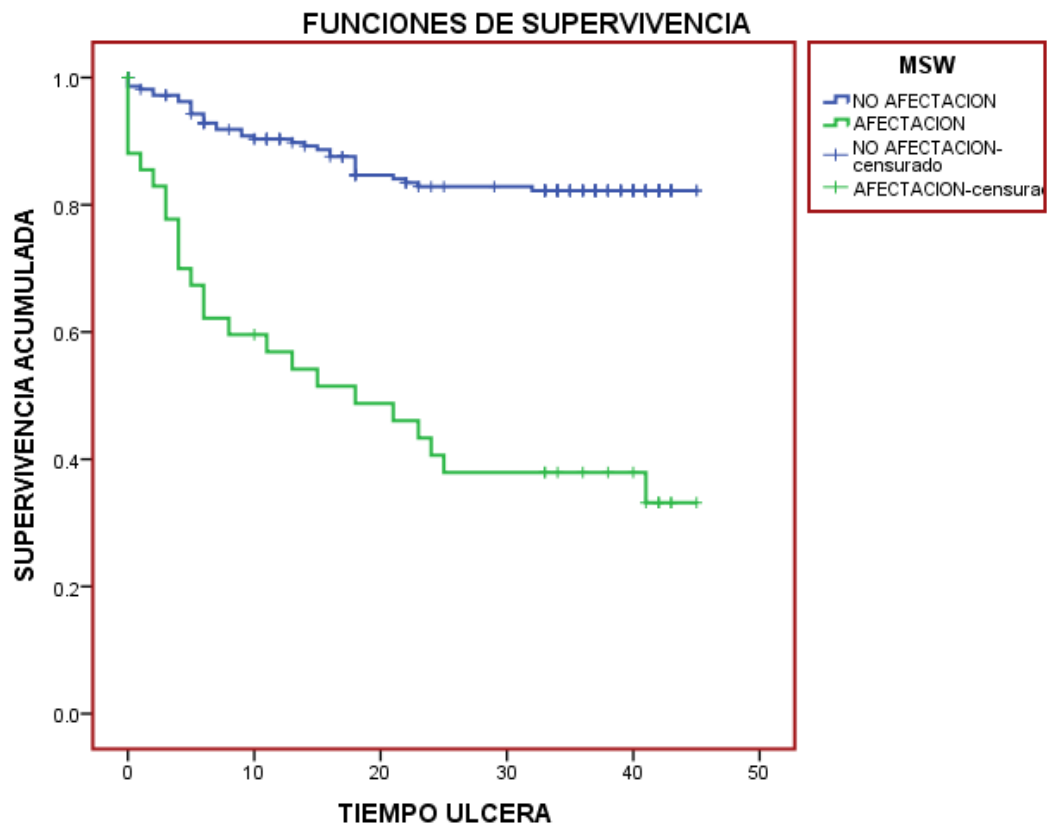


Gráfico 10. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable afectación del MSW.

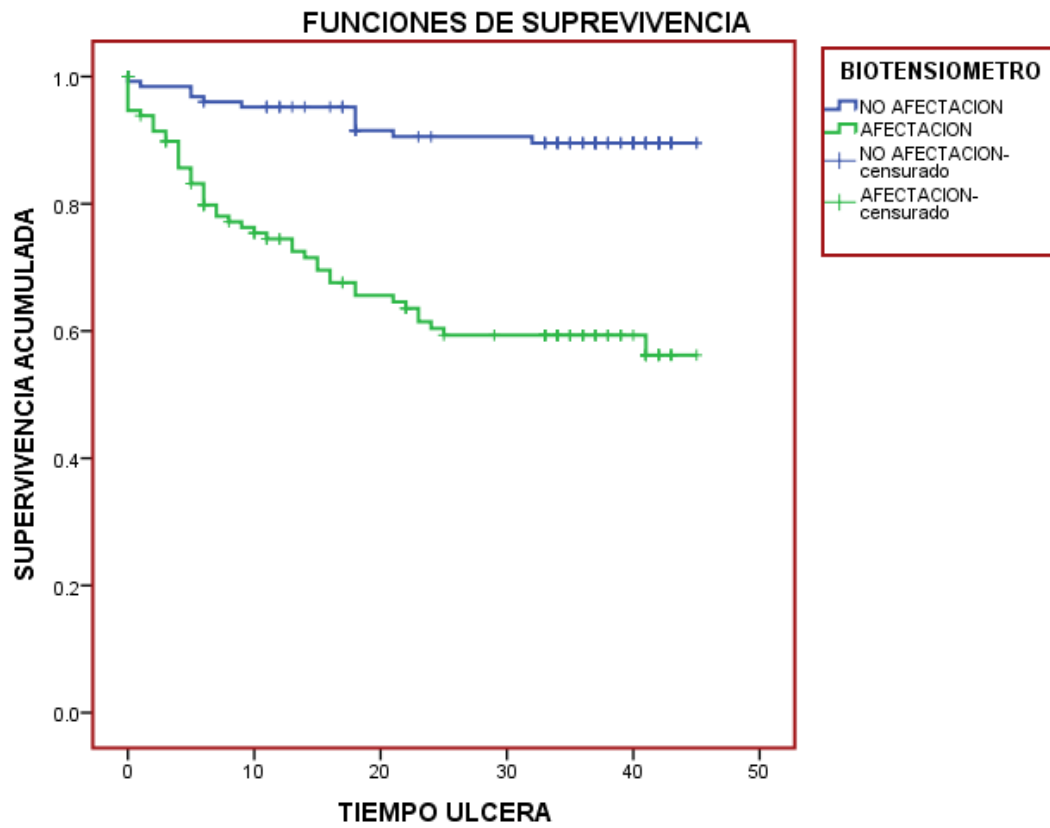


Gráfico 11. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable afectación del biotensiómetro

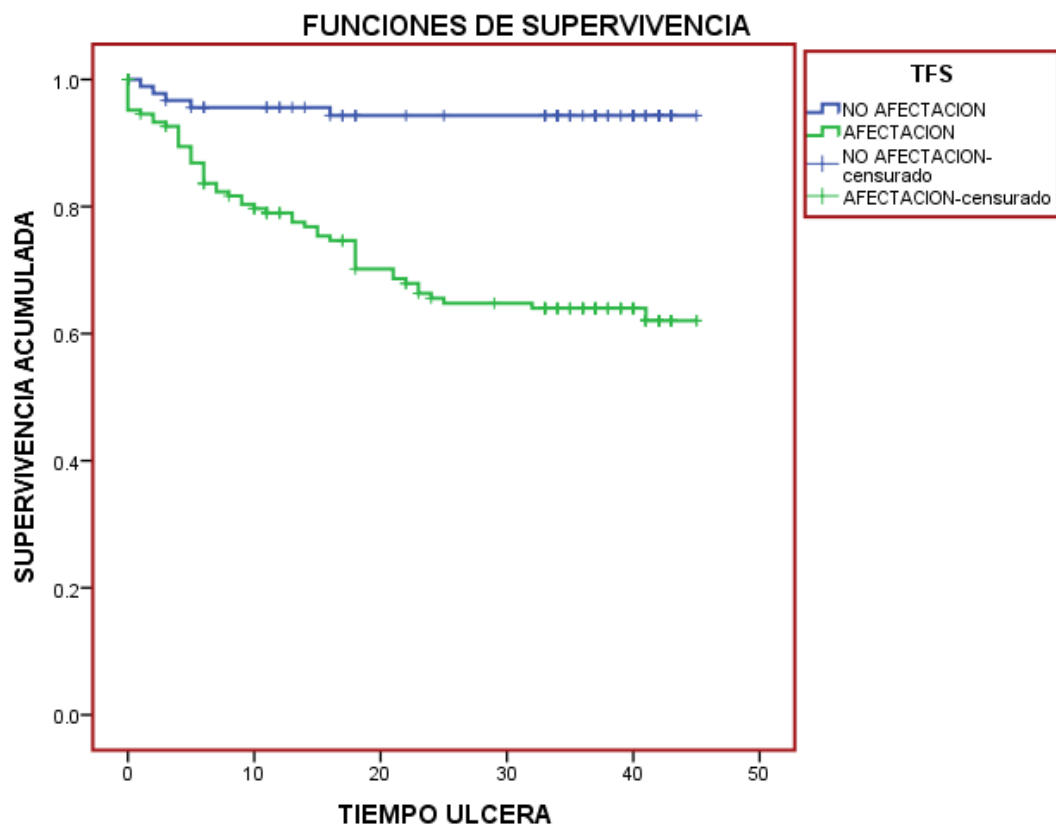


Gráfico 12. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable afectación del TFS.

También se muestra la gráfica de la función de supervivencia de la variable dedo en garra y HAV, que mostraron riesgos proporcionales:

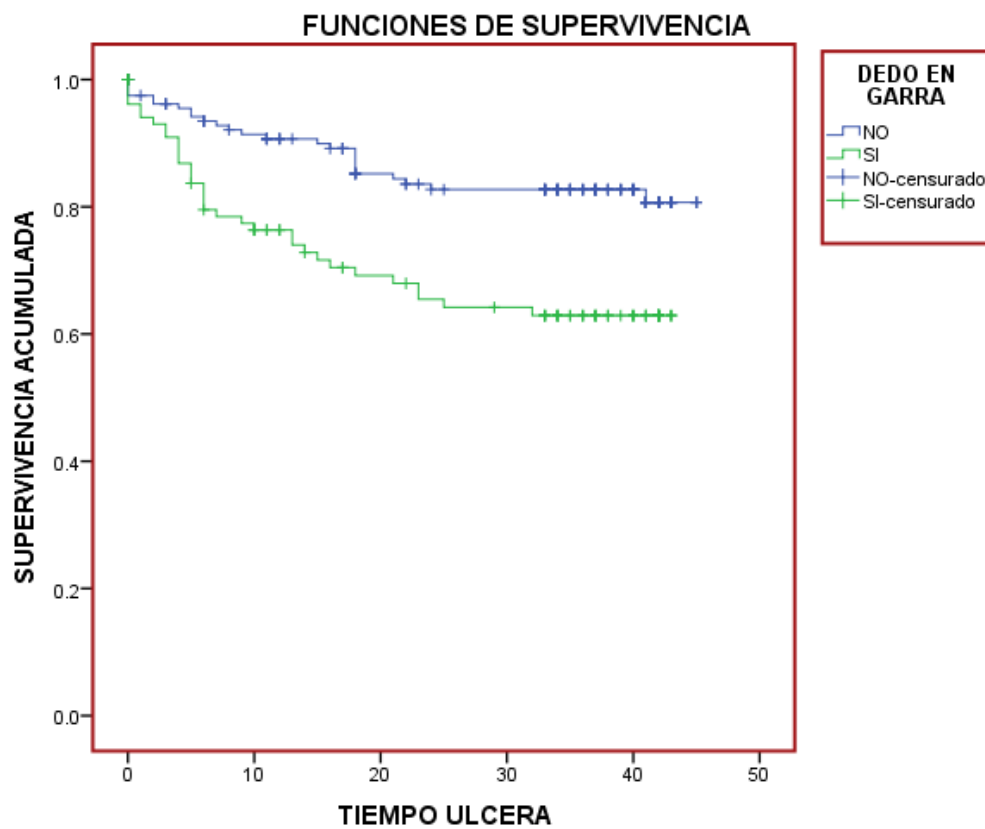


Gráfico 13. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable dedo en garra.

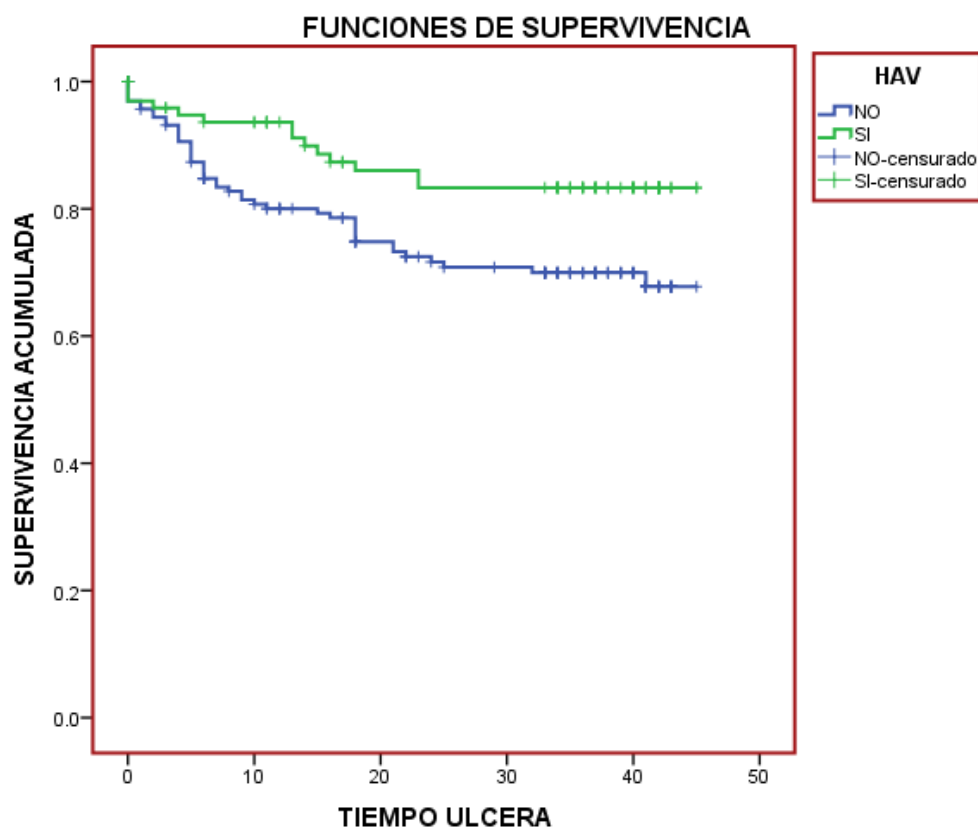


Gráfico 14. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable HAV.

Otras variables que mostraron riesgos proporcionales fueron la limitación de la movilidad articular de la 1ªAMTF en carga y descarga. A continuación se muestran las funciones de supervivencia para dichas variables:

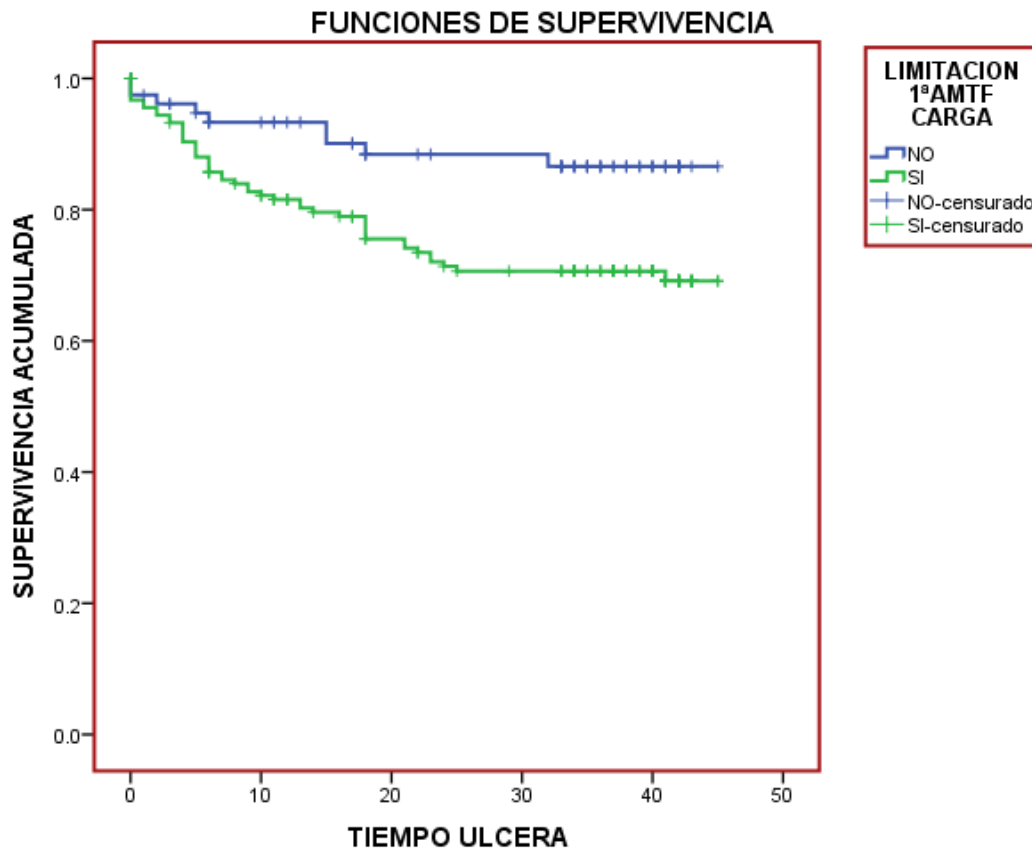


Gráfico 15. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable limitación de la 1ªAMTF en carga.

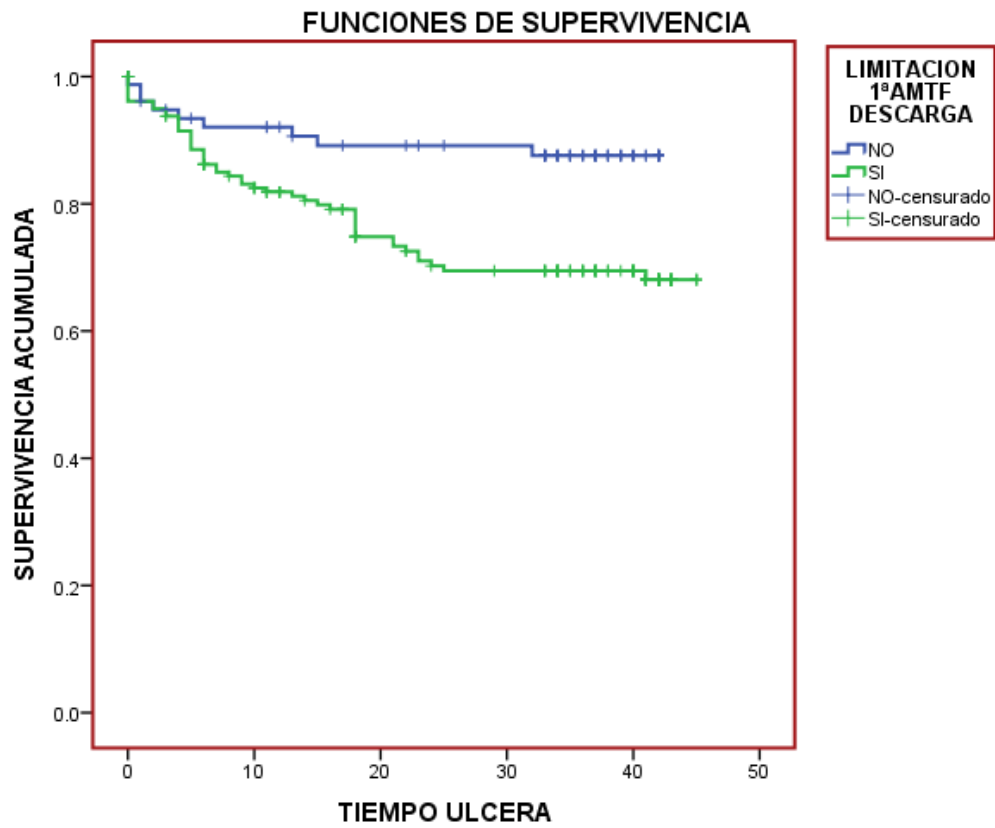


Gráfico 16. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable limitación de la 1ªAMTF en descarga.

Igualmente, mostraron riesgos proporcionales las variables antecedentes de úlcera y antecedentes de amputación. A continuación se muestran las funciones de supervivencia para dichas variables:

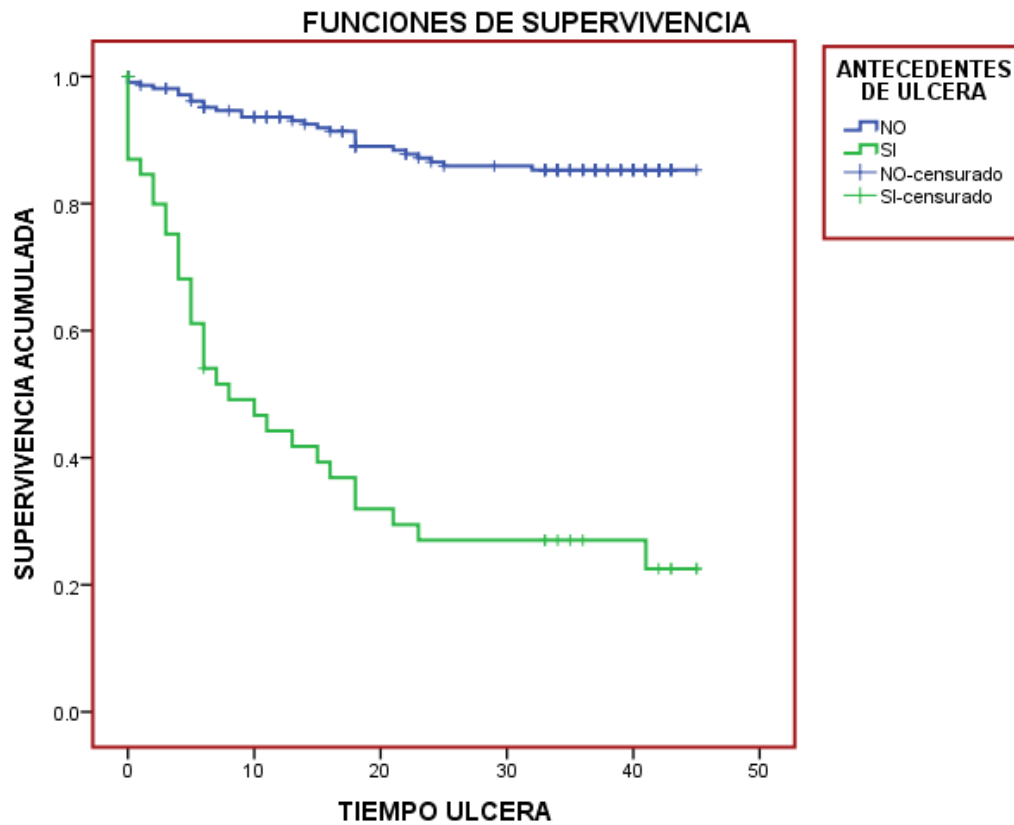


Gráfico 17. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable antecedentes de úlcera.

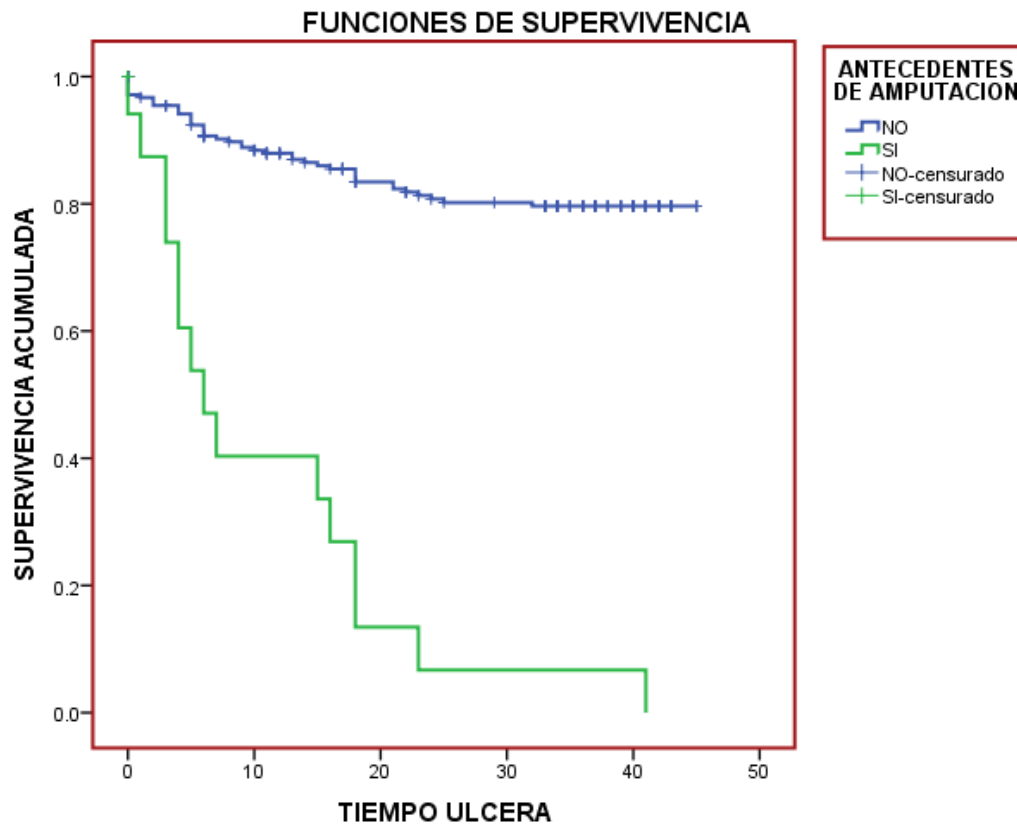


Gráfico 18. Función de supervivencia del riesgo de ulceración para la variable antecedentes de amputación.

2.4 Análisis multivariante de la supervivencia

Posteriormente, se llevó a cabo un modelo de Regresión de Cox para las variables categóricas que mostraron asociación estadística en Kaplan- Meier. De tal modo que se construyó un modelo para la variable del evento de ulceración.

Para construir el modelo se recogieron variables que presentaban significación estadística ($p < 0,05$).

	pvalor	Hazard ratio (HR)	IC 95%
TFS	0,002	4,3	1,7-11,1
BIOTENSIOMETRO	0,010	2,4	1,2-4,6
ANTECEDENTES DE ULCERA	0,000	5,5	3,2-9,5

Tabla 30. Modelo de regresión de Cox para el evento de ulceración y para las variables cualitativas con asociación en Kaplan-Meier.

Abreviaturas. HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza. *Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativos, valores $HR < 1$ reflejan una estimación de protección y valores de $HR > 1$ reflejan una estimación de riesgo.

El riesgo en el tiempo de seguimiento de desarrollar una úlcera es 5,5 veces mayor si el paciente presenta historia previa de ulceración. La afectación del TFS muestra un riesgo de 4,3 veces en el tiempo para desarrollar una úlcera, seguido del test biotensiómetro que presenta un riesgo de 2,4 para el desarrollo de úlcera durante el tiempo de seguimiento.

3. CLASIFICACIONES DE RIESGO

3.1 Análisis descriptivo Clasificaciones de riesgo

A continuación se detalla la distribución de pacientes ulcerados y no ulcerados en relación a las categorizaciones de riesgo de las Clasificaciones del IWGDF e IWGDF/TFS.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la categorización 0 de riesgo y el desarrollo de úlcera, siendo un factor protector en ambas clasificaciones pertenecer a la categorización de riesgo 0 para desarrollar una úlcera. Por el contrario, la categoría de riesgo 3 se considera un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera.

CLASIFICACIÓN IWGDF			CLASIFICACIÓN IWGDF/TFS		
N=263	ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203		ULCERA n=60	SIN ULCERA N=203
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR [IC 95%]	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)
RIESGO 0	10(16,7%)	103(50,7%)	0,000; 0,19[0,09-0,4]*	0	64(31,5%)
RIESGO 1	4(6,7%)	23(11,3%)	0,29	7(11,7%)	40(19,7%)
RIESGO 2	14(23,3%)	63(31%)	0,24	21(35%)	85(41,9%)
RIESGO 3	32(53,3%)	14(6,9%)	0,000;15,4 [7,3-32,4]*	32(53,3%)	14(6,9%)

Tabla 31. Distribución de pacientes ulcerados y no ulcerados en relación a las categorizaciones de riesgo de las Clasificaciones del IWGDF e IWGDF/TFS.

Abreviaturas: OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

*Valores de $p < 0.05$ establecen asociación estadísticamente significativa

*¹OR no calculable ya que en tabla 2x2 existe la variable 0

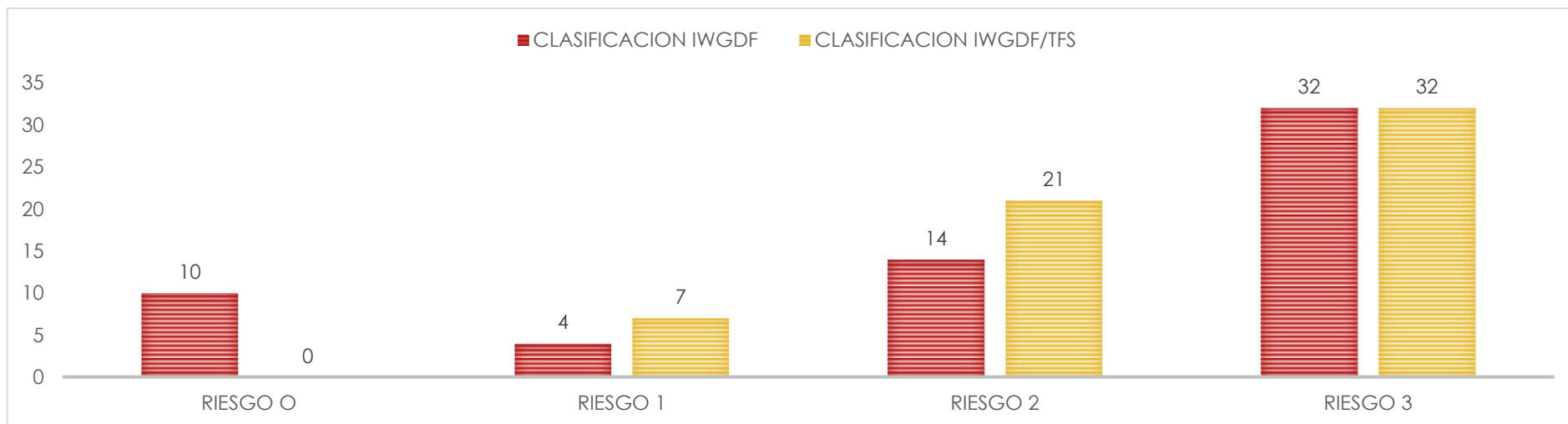


Gráfico 19. Distribución de los pacientes ulcerados según la según la Clasificación del IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.

A continuación se detalla la distribución de pacientes ulcerados y no ulcerados en relación a las categorizaciones de riesgo de las Clasificaciones del IWGDF modificada e IWGDF modificada/TFS.

CLASIFICACIÓN IWGDF modificada				CLASIFICACIÓN IWGDF modificada /TFS		
N=60	ULCERA	SIN ULCERA		ULCERA	SIN ULCERA	
	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR (IC 95%)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA (%)	P-valor; OR (IC 95%)
RIESGO 0	10(16,7%)	107(52,7%)	0,000; 0,17 (0,08-0,3)*	0	66(32,5%)	0,000*¹
RIESGO 1	3(5%)	22(10,8%)	0,17	6(10%)	41(20,2%)	0,07
RIESGO 2A	7(11,7%)	46(22,7%)	0,06	14(17,1%%)	68(82,9%)	0,13
RIESGO 2B	8(13,3%)	14(6,9%)	0,11	8(13,3%%)	14(6,9%)	0,11
RIESGO 3A	18(30%)	12(5,9%)	0,000; 6,8 (3-15,2)*	18(30%)	12(5,9%)	0,000; 6,8 (3-15,2)*
RIESGO 3B	14(23,3%)	2(1%)	0,000; 30,58 (6,7-139,26)*	14(23,3%)	2(1%)	0,000; 30,58 (6,7-139,26)*

Tabla 32. Distribución de pacientes ulcerados y no ulcerados en relación a las categorizaciones de riesgo de las Clasificaciones del IWGDF modificada e IWGDF modificada/TFS.

OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa

*¹OR no calculable ya que en tabla 2x2 existe la variable 0

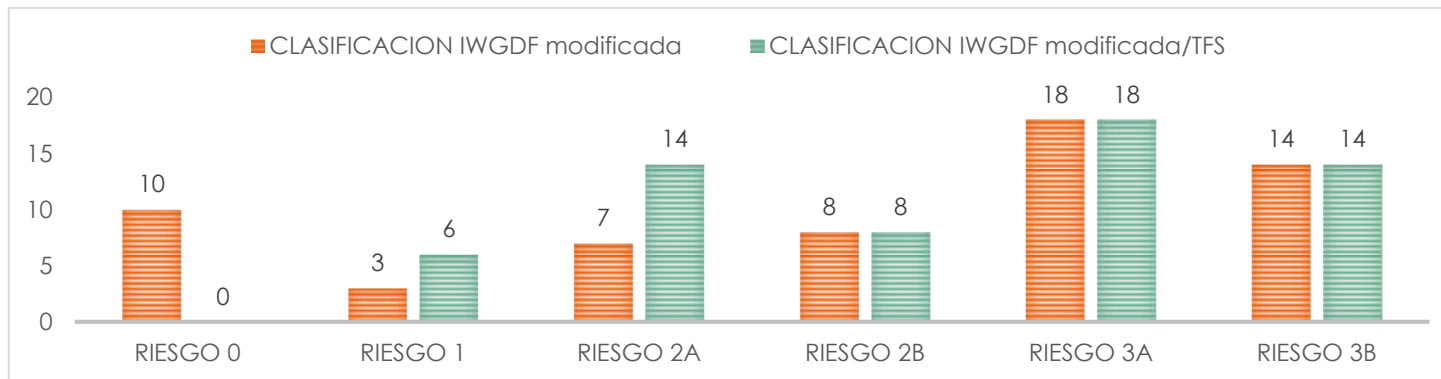


Gráfico 20. Distribución de los pacientes ulcerados según la según la Clasificación del IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.

3.2 Sensibilidad y Especificidad Clasificaciones de Riesgo

En la siguiente tabla se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cociente de probabilidad positiva de cada clasificación de riesgo.

Las clasificaciones según los resultados del TFS presentan mejor sensibilidad (100%) respecto a las clasificaciones estándar, de la misma manera el VPN (100%) fue mayor en las clasificaciones respecto al TFS que las convencionales.

CLASIFICACIONES (Riesgo 0 frente a riesgo 1+2+3)	Sensibilidad% (IC)	Especificidad% (IC)	VPP%	VPN%	LHR+
CLASIFICACION IWGDF	83,33 (73,07-93,60)	50,74 (43,62-57,86)	33,33 (25,46-41,21)	91,15 (85,47- 96,83)	1,69 (1,41-2,02)
CLASIFICACION IWGDF/TFS	100 (99,17-100)	31,53 (24,89-38,16)	30,15 (23,52-36,78)	100 (99,22-100)	1,46 (1,33-1,60)
CLASIFICACION IWGDF modificada	83,33 (73,07-93,60)	52,71 (45,60-59,82)	34,25 (26,21-42,29)	91,45 (85,96-96,95)	1,76 (1,47-2,12)
CLASIFICACION/IWGDF modificada/TFS	100 (99,17-100)	31,37 (25,17-38,30)	29,70 (23,15-36,25)	100 (99,24-100)	1,46 (1,34-1,61)

Tabla 33. Valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y LHR+ de cada clasificación de riesgo.

Abreviaturas. VPP: Valor predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo negativo; LHR+: Likelihood ratio+ (cociente de probabilidad positiva)

3.3 Curvas ROC

A continuación se muestra la precisión diagnóstica de las clasificaciones de riesgo mediante el modelo de curva ROC. Todas las clasificaciones presentaban un valor de discriminación aceptable. La Clasificación IWGDF modificada según los resultados del TFS es la que presenta mayor área bajo la curva (0,84) y por lo tanto mayor precisión diagnóstica para el desarrollo del evento de ulceración.

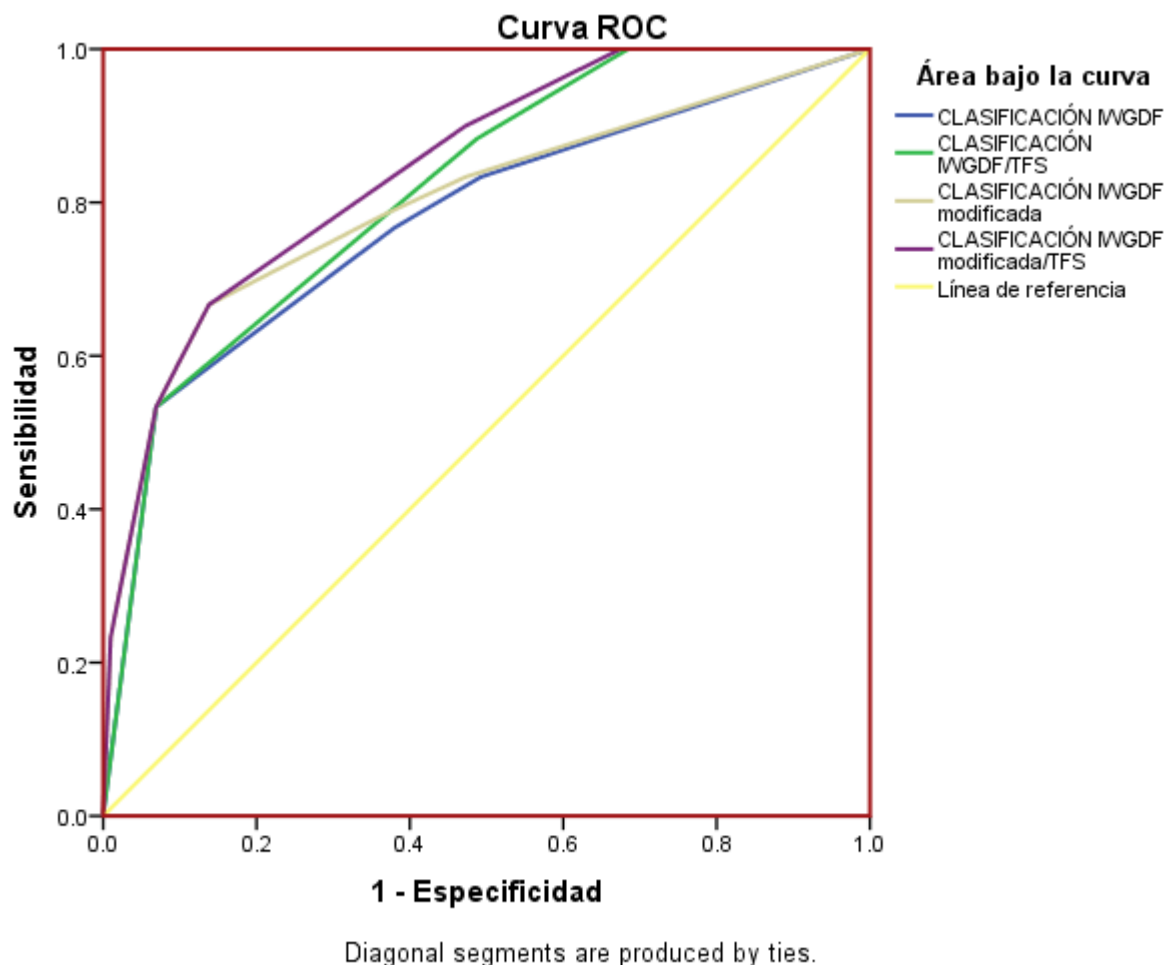


Gráfico 21. Curvas ROC de las Clasificaciones de Riesgo

CLASIFICACIONES	Área bajo la curva (ABC)	p-valor	Intervalo de confianza	
CLASIFICACION IWGDF	0.776	0.000	0.702	0.849
CLASIFICACION IWGDF/TFS	0.816	0.000	0.757	0.874
CLASIFICACION IWGDF modificada	0.800	0.000	0.728	0.873
CLASIFICACION/IWGDF modificada/TFS	0.845	0.000	0.790	0.899

Tabla 34. Área bajo la Curva de las Clasificaciones de riesgo

3.4 Análisis de supervivencia Clasificaciones de Riesgo

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los pacientes que han desarrollado una UPD durante el seguimiento a los 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42, en función de la categorización de riesgo de la Clasificación de la IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.

N=60	CLASIFICACIÓN IWGDF				CLASIFICACIÓN IWGDF/TFS				TOTAL
SEGUIMIENTO	n (%)								
	RIESGO 0	RIESGO 1	RIESGO 2	RIESGO 3	RIESGO 0	RIESGO 1	RIESGO 2	RIESGO 3	
ULCERA DE 0-6 MESES	5(16,12)	2(6,5)	4(12,9)	20(64,5)	0	4(12,9)	7(22,5)	20(64,5)	31
ULCERA DE 6-12 MESES	6(14,6)	2(4,9)	7(17,1)	26(63,4)	0	5(12,1)	11(26,8)	26(63,4)	41
ULCERA DE 12-18 MESES	9(16,9)	2(3,7)	13(24,5)	29(54,7)	0	5(9,4)	19(35,8)	29(54,7)	53
ULCERA DE 18-24 MESES	9(15,7)	4(7)	13(22,8)	31(54,3)	0	7(12,2)	19(33,3)	31(54,3)	57
ULCERA DE 24-30 MESES	10(16,9)	4(6,8)	14(23,7)	31(52,5)	0	7(11,8)	21(39,5)	31(52,5)	59
ULCERA DE 30-36 MESES	10(16,9)	4(6,7)	14(23,7)	31(52,5)	0	7(11,8)	21(39,5)	31(52,5)	59
ULCERA DE 36-42 MESES	10(16,9)	4(6,7)	14(23,7)	32(53,3)	0	7(11,8)	21(39,5)	31(52,5)	60

Tabla 35. Pacientes que han desarrollado úlcera durante el seguimiento a los intervalos de 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses según la Clasificación del IWGDF y la clasificación IWGDF/TFS.

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los pacientes que han desarrollado una UPD durante el seguimiento a los 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42, en función de la categorización de riesgo de la Clasificación del IWGDF modificada y la clasificación del IWGDF/TFS.

N=60	CLASIFICACIÓN IWGDF modificada						CLASIFICACIÓN IWGDF modificada/TFS						TOTAL
SEGUIMIENTO	n (%)												
	RIESGO 0	RIESGO 1	RIESGO 2A	RIESGO 2B	RIESGO 3A	RIESGO 3B	RIESGO 0	RIESGO 1	RIESGO 2A	RIESGO 2B	RIESGO 3A	RIESGO 3B	
ULCERA DE 0-6 MESES	5(16,1)	1(3,2)	3(7,3)	2(6,4)	12(38,7)	8(25,8)	0	3(7,3)	6(19,3)	2(6,4)	12(38,7)	8(25,8)	31
ULCERA DE 6-12 MESES	6(14,6)	1(2,4)	4(9,7)	4(9,7)	17(41,4)	9(21,9)	0	3(7,3)	8(19,5)	4(9,7)	17(41,4)	9(21,9)	41
ULCERA DE 12-18 MESES	9(16,9)	1(1,8)	6(11,3)	8(15)	17(32)	12(22,6)	0	4(7,5)	12(22,6)	8(15)	17(32)	12(22,6)	53
ULCERA DE 18-24 MESES	9(15,7)	3(5,2)	6(10,5)	8(14)	18(31,5)	13(22,8)	0	6(10,5)	12(21)	8(14)	18(31,5)	13(22,8)	57
ULCERA DE 24-30 MESES	10(16,9)	3(5)	7(11,8)	8(13,5)	18(30,5)	13(22)	0	6(10,1)	14(23,7)	8(13,5)	18(30,5)	13(22)	59
ULCERA DE 30-36 MESES	10(16,9)	3(5)	7(11,8)	8(13,5)	18(30,5)	13(22)	0	6(10,1)	14(23,7)	8(13,5)	18(30,5)	13(22)	59
ULCERA DE 36-42 MESES	10(16,9)	3(5)	7(11,8)	8(13,5)	18(30,5)	14(30)	0	6(10,1)	14(23,7)	8(13,5)	18(30,5)	14(30)	60

Tabla 36. Pacientes que han desarrollado úlcera durante el seguimiento a los intervalos de 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses según la Clasificación del IWGDF modificada y la clasificación IWGDF modificada/TFS.

Se analizó el riesgo de sufrir el evento de ulceración en función del tiempo para cada una de las clasificaciones de riesgo.

Se realizó una estimación paramétrica analizando la probabilidad acumulativa de no sufrir lesión durante el periodo de seguimiento a los 6,12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses para cada uno de los niveles de riesgo.

VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA	ULCERA DE 0-6 MESES	ULCERA DE 6-12 MESES	ULCERA DE 12-18 MESES	ULCERA DE 18-24 MESES	ULCERA DE 24-30 MESES	ULCERA DE 30-36 MESES	ULCERA DE 36-42 MESES	Log Rank	pvalor
CLASIFICACIÓN IWGDF								107,1	0,000
RIESGO 0	0,96	0,95	0,93	0,92	0,90	----	----		
RIESGO 1	0,96	0,92	0,87	0,82	----	----	----		
RIESGO 2	0,92	0,91	0,84	0,77	----	----	----		
RIESGO 3	0,54	0,41	0,31	0,27	----	----	0,22		
CLASIFICACIÓN IWGDF/TFS								111,5	0,000
RIESGO 0	----	----	----	----	----	----	----		
RIESGO 1	----	0,97	0,93	0,88	0,83	----	----		
RIESGO 2	0,92	0,88	0,82	0,79	0,77	----	----		
RIESGO 3	0,54	0,41	0,31	0,27	----	----	0,22		

Tabla 37. Función de supervivencia los sistemas de clasificación de riesgo IWGDF e IWGDF/TFS en la disminución de la supervivencia global de la muestra de estudio, según la estimación de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier.

VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA	ULCERA DE 0-6 MESES	ULCERA DE 6-12 MESES	ULCERA DE 12-18 MESES	ULCERA DE 18-24 MESES	ULCERA DE 24-30 MESES	ULCERA DE 30-36 MESES	ULCERA DE 36-42 MESES	Log-Rank	pvalor
CLASIFICACIÓN IWGDF modificada								125,2	0,000
RIESGO 0	0,96	0,95	0,93	0,92	0,91	----	----		
RIESGO 1	0,96	0,91	----	0,86	----	----	----		
RIESGO 2A	0,91	0,89	0,86	0,84	----	----	----		
RIESGO 2B	0,90	0,84	0,60	0,54	----	----	----		
RIESGO 3A	0,55	0,40	0,37	----	----	----	----		
RIESGO 3B	0,50	0,36	0,28	0,72	----	----	----		
CLASIFICACIÓN IWGDF/TFS modificada								129,2	0,000
RIESGO 0	----	----	----	----	----	----	----		
RIESGO 1	----	0,95	0,90	0,85	----	----	----		
RIESGO 2A	0,89	0,87	0,84	----	----	----	----		
RIESGO 2B	0,90	0,84	0,60	0,54	----	----	----		
RIESGO 3A	0,55	0,40	----	0,37	----	----	----		
RIESGO 3B	0,50	----	0,36	0,72	----	----	----		

Tabla 38. Función de supervivencia los sistemas de clasificación de riesgo IWGDF modificada e IWGDF/TFS modificada en la disminución de la supervivencia global de la muestra de estudio, según la estimación de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier.

Se muestra en cada gráfica la función de supervivencia para cada clasificación de riesgo: IWGDF, IWGDF/TFS, IWGDF modificada e IWGDF modificada/TFS.

Tanto en la clasificación de riesgo IWGDF como en la IWGDF modificada, las categorizaciones de riesgo 0 y 1 no presentaron proporcionalidad, en cambio si eran proporcionales en las clasificaciones de riesgo IWGDF/TFS e IWGDF modificada/TFS.

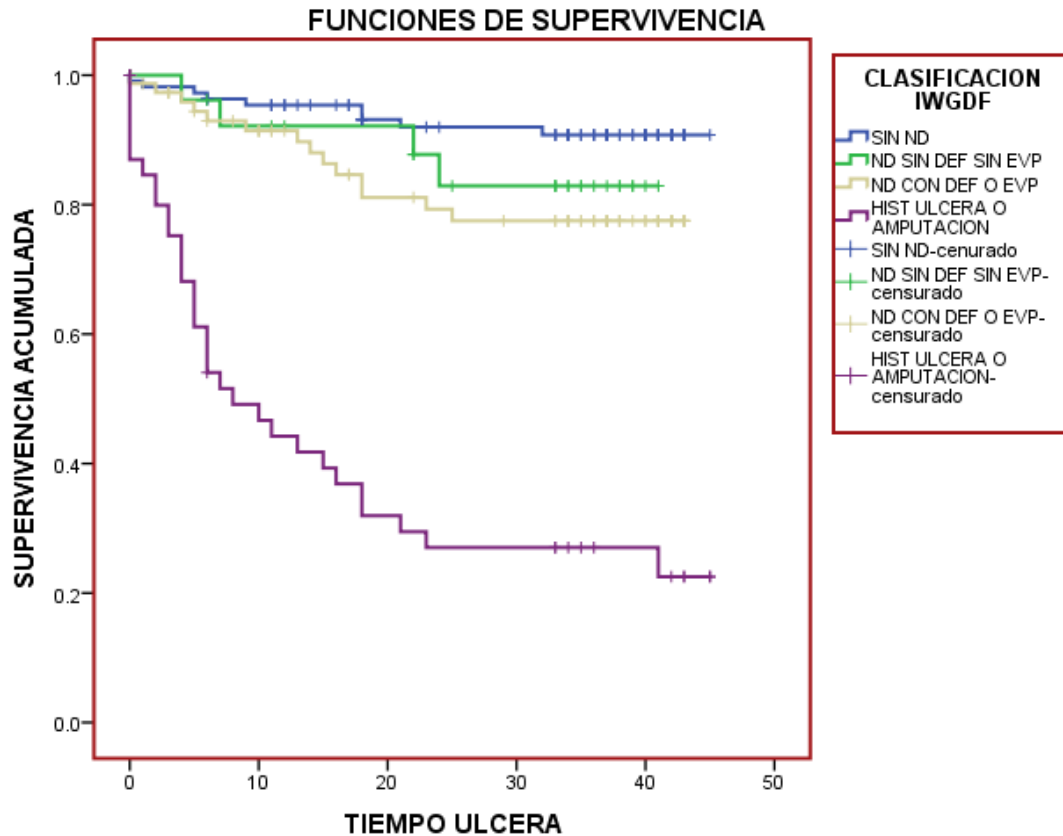


Gráfico 22. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento.

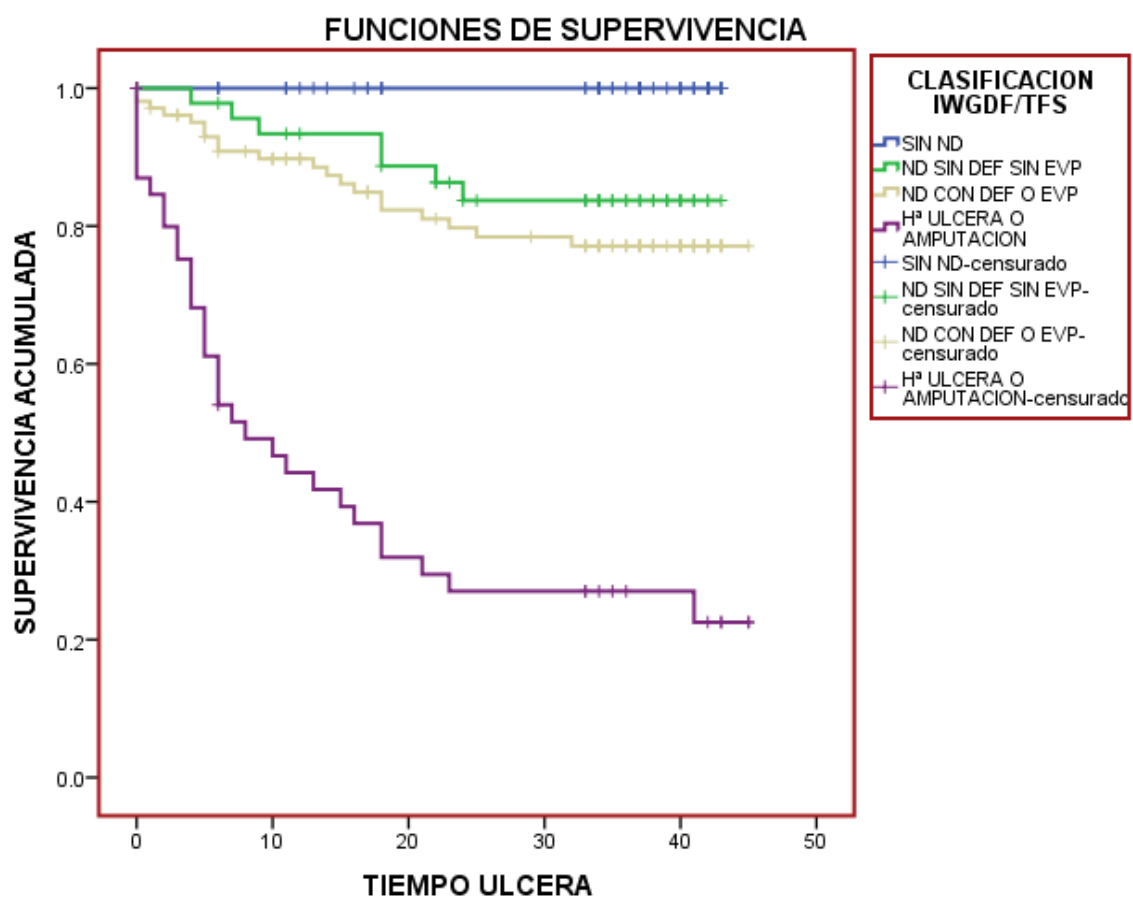


Gráfico 23. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF/TFS en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento.

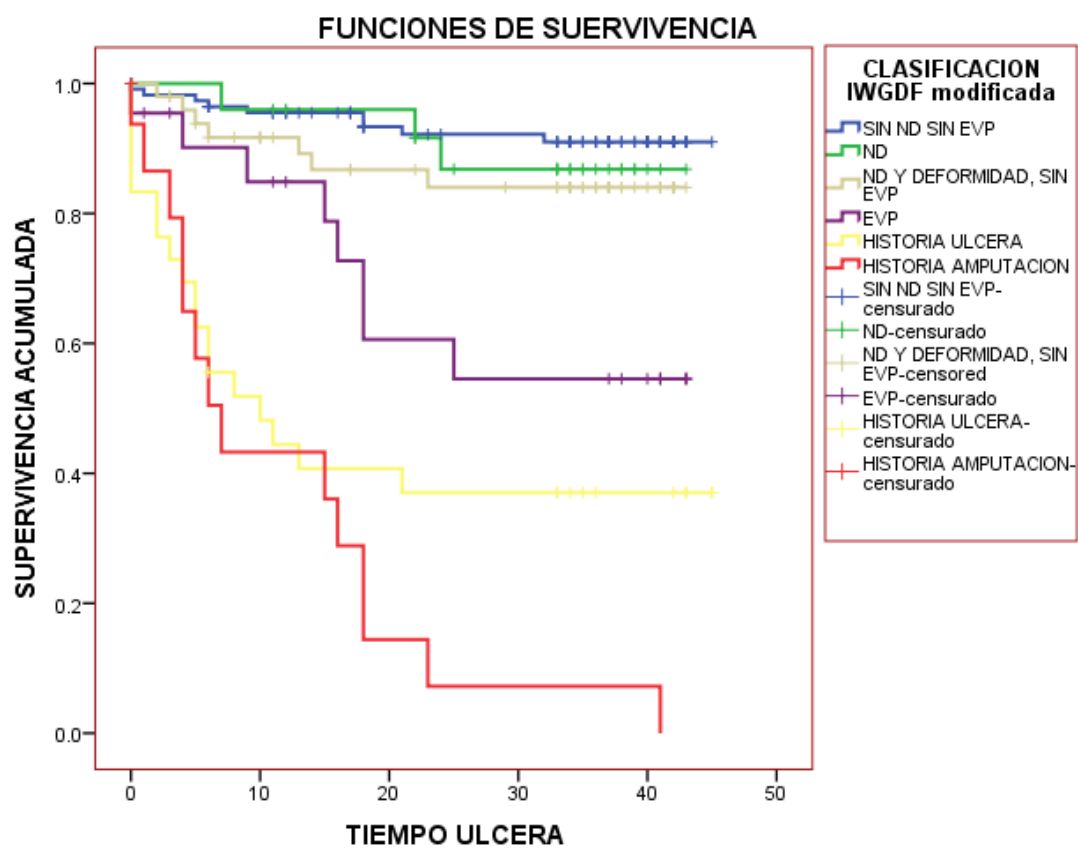


Gráfico 24. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF modificada en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento.

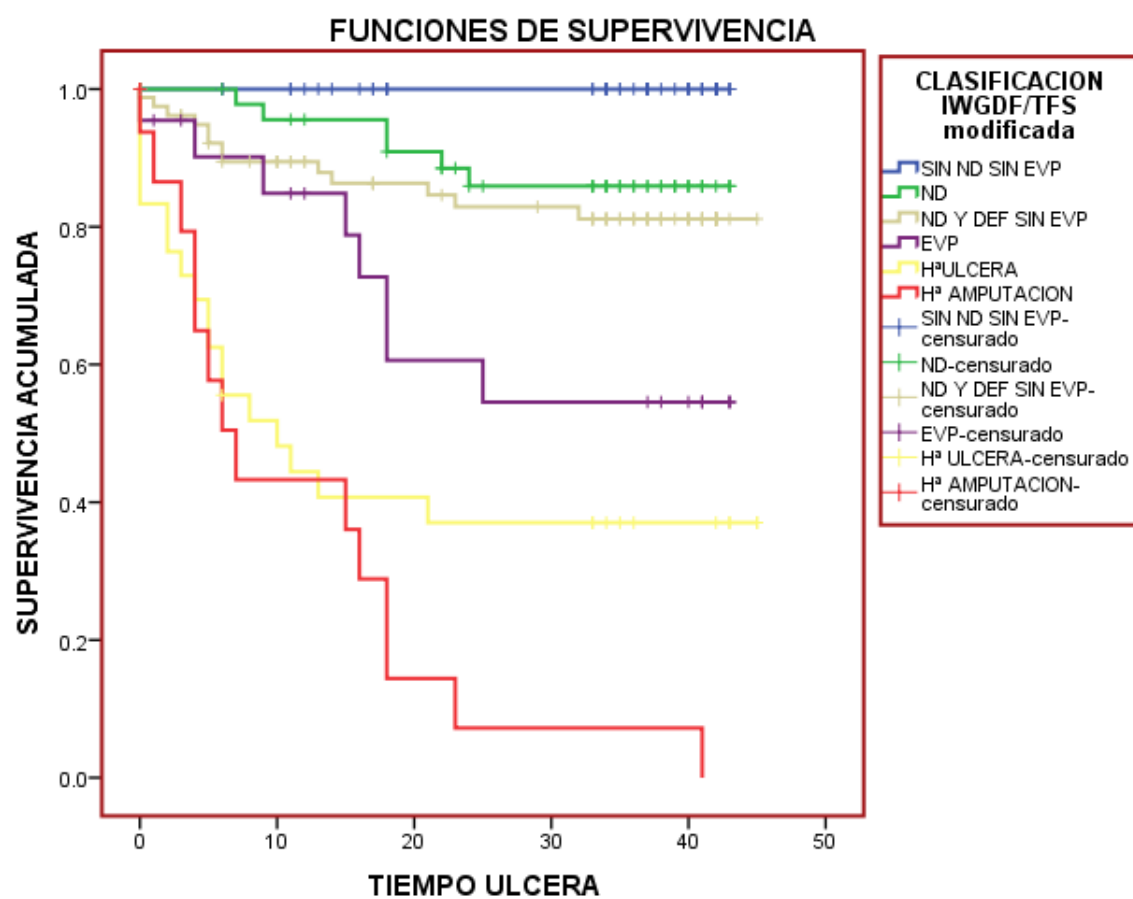


Gráfico 25. Función de supervivencia de la Clasificación de riesgo IWGDF modificada/TFS en el riesgo de ulceración para la muestra de seguimiento

Discusión

DISCUSIÓN

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más devastadoras en los pacientes con diabetes, debido a la gran implicación que presenta en el desarrollo de úlceras en el pie. Es una manifestación que afecta a miembros inferiores de manera progresiva y simétrica, ocasionando el daño irreversible de las fibras nerviosas con una distribución longitud-dependiente. La importancia de la detección precoz de la neuropatía recae en la capacidad de prevenir la incidencia de comorbilidades asociadas a esta alteración neurodegenerativa, como son las deformidades digitales, ulceraciones en el pie y amputación del miembro inferior.

Algunos métodos clínicos estandarizados para identificar la afectación neurológica en el pie, como el monofilamento de Semmes-Weinstein 10gr o el biotensiómetro, identifican al paciente cuando la neuropatía ya está establecida y por lo tanto en los casos que presentan un alto riesgo de desarrollar ulceración.

En estos últimos años, se han mostrado en la bibliografía numerosos (112, 117, 118,129) test de exploración clínica de la neuropatía diabética, y gracias a estas herramientas se ha mejorado el cribado de estos pacientes con el objetivo de detectar de manera precoz la afectación, antes de que se produzca la instauración del proceso.

La degeneración de las fibras nerviosas de pequeño calibre es la primera manifestación de la neuropatía diabética y juega un papel clave en la etiopatogenia de las úlceras de pie diabético, debido a la pérdida de sensación de dolor, la anhidrosis y a la alteración del flujo sanguíneo en el tejido.

La disfunción sudomotora es una de las causas del deterioro de las fibras nerviosas de pequeño calibre, por ello, el test de evaluación de la función sudomotora es aceptado como una de las exploraciones clínicas de diagnóstico precoz de la neuropatía y como método de detección precoz del paciente de riesgo de desarrollar úlceras de pie diabético.

Los sistemas de clasificación de riesgo del pie diabético categorizan al paciente según los factores predisponentes para el desarrollo de úlceras en el pie. Entre dichos factores, la neuropatía diabética es un componente principal para categorizar dicho riesgo, por ello, esta tesis ha querido evaluar los resultados tras la instauración del TFS como exploración de la neuropatía diabética y conocer si la implantación de este test en el sistema de clasificación de riesgo realiza de manera correcta y precoz la prevención de la ulceración en el paciente diabético, frente al resto de test clínicos estándar de exploración neurológica.

1. Factores de riesgo de la úlcera de pie diabético

El porcentaje de pacientes que desarrollaron una úlcera en el pie durante el periodo de seguimiento de esta tesis fue del 23%. En estudios de seguimiento prospectivo, se observaron tasas de incidencia de úlcera que concuerdan con esta investigación, como muestra la siguiente tabla (297):

Estudio	Muestra	Media de seguimiento	Prevalencia de desarrollo de UPD
Lavery et al.	225	Estudio transversal	34%
Peters et al.	213	30 meses	25%
Lavery et al.	1.666	27 meses	15%
Leese et al.	3.526	20 meses	5%
Boyko et al.	1.286	40 meses	17%
Monteiro-Soares et al.	360	25 meses	26%
Tesis	263	42 meses	23%

Tabla 39. Comparación de los resultados obtenidos en esta tesis frente a otros estudios en relación a la muestra, periodo de seguimiento y prevalencia de desarrollo de UPD.

Numerosos estudios (311-313) han considerado factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de UPD pertenecer al género masculino, tener una edad avanzada, un largo tiempo de evolución de la diabetes, la presencia de retinopatía y el pobre control glucémico. Junto con la historia previa de úlcera e historia previa de amputación son dos de los antecedentes personales que se evalúan con frecuencia como factores de riesgo para el desarrollo de UPD.

En esta tesis, el 72% ulcerados eran varones, obteniendo resultados significativos en el modelo univariante entre el género masculino y el desarrollo de úlcera ($p=0,001$; OR: 2,7 IC [1,4-5]). Además, se encontró asociación significativa entre el sexo masculino y el desarrollo de úlcera a lo largo del tiempo, es decir, ser varón tuvo influencia en presentar la úlcera antes durante el periodo de seguimiento ($p=0,001$)(314) En investigaciones similares, se ha asociado el género masculino con una mayor incidencia de UPD, considerando incluso el género femenino un factor protector para padecer lesiones en el pie (315). En el estudio de Bruun et al. (316) el género masculino presentó 2,45 veces más riesgo de desarrollar úlcera que el género femenino, similar a los resultados obtenidos en esta tesis, en el que el riesgo de desarrollar úlcera para los varones fue 2,7 veces mayor frente a las mujeres. El incremento de prevalencia de UPD en hombres se asocia a una mayor limitación de la movilidad articular y a un aumento de presiones plantares más elevado, la presencia de neuropatía es más frecuente, por el contrario, las mujeres muestran mejores autocuidados y tienen mayor educación para la salud para prevenir el síndrome de pie diabético (316).

En numerosos estudios con población diabética, (11, 26, 313, 315) se han encontrado porcentajes elevados de retinopatía y nefropatía, asociado principalmente a los cambios microangiopáticos que sufren estos pacientes. En esta tesis, el riesgo de desarrollar una úlcera fue 2,05 veces mayor en los pacientes con retinopatía frente a los pacientes que no la sufrían, tanto en el modelo univariante ($p=0,030$; OR: 2,05 IC [1,06-3,9]) como en el análisis de supervivencia ($p=0,023$). Es decir, de nuevo los pacientes que presentaban retinopatía mostraron la úlcera antes a lo largo del tiempo. En el

estudio de Martins-Mendes et al.(315) la retinopatía mostraba 1,62 veces más riesgo de desarrollar úlcera que los que no presentaban esta alteración, igualmente en el estudio de Bruun et al. (314) el riesgo proporcional para el desarrollo de úlcera de los pacientes con retinopatía fue de 6,21.

Estudios recientes (168-170) han valorado la relación que existe entre la afectación de las fibras nerviosas de pequeño calibre que inervan la córnea con la afectación de las fibras de pequeño calibre que inervan las glándulas del sudor. Esta neuropatía de fibras pequeñas se ha evaluado mediante una microscopia confocal en la córnea y mediante el TFS a nivel de las fibras sudoríparas, encontrando asociación significativa entre la alteración de ambos tipos de fibras de pequeño calibre. En nuestra muestra, existe un gran número de pacientes con afectación de la función sudomotora y con retinopatía diabética, por lo tanto, es posible que la causa de la microangiopatía sea en parte debida a la neuropatía de fibras pequeñas que presenta los sujetos a estudio de esta tesis.

El tiempo de evolución de la diabetes y el control glucémico (HbA1c) se han considerado factores de riesgo para el desarrollo de UPD en diferentes estudios (12, 52, 317, 307) en cambio en esta tesis no han mostrado significación estadística entre los pacientes que desarrollaron úlcera y los que no la desarrollaron (313, 314). En nuestra muestra, el tiempo de evolución de la diabetes fue similar en los pacientes que mostraron úlcera durante el seguimiento y los que no la presentaron ($134,47 \pm 45,5$ y $132,38 \pm 33,9$ años respectivamente), igualmente, la media de HbA1c obtuvo valores discretamente más elevados del rango de normalidad tanto en el grupo con úlcera como en el grupo sin ella ($7,4 \pm 1,4$ y $7,2 \pm 1,1$ % respectivamente). Nuestra población a estudio se caracteriza por presentar un buen control glucémico, los valores de HbA1c han sido similares, con una media de 7% (296, 266). Además, los valores de hemoglobina glicosilada podrían encontrarse estables ya que la población a estudio no presentaba úlcera en el momento de la inclusión.

Respecto a los antecedentes de úlcera y amputación, en esta tesis se observó que el 53,3% de la muestra que desarrolló úlcera durante el seguimiento del estudio tenían antecedentes de historia previa de lesiones en el pie, así como el 25% de la muestra ulcerada tenían antecedentes previos de amputación. El hecho de tener una historia previa de úlcera mostró 15,4 veces más riesgo de desarrollarla durante el seguimiento, que los que no tenían antecedentes de lesiones en el pie ($p=0,000$; OR: 15,4 IC [7,3-32,4]). El riesgo de desarrollar UPD durante el seguimiento aumentó a 33,5 veces en casos de antecedentes de amputación ($p=0,000$; OR: 33,5[7,3-151,7]). En el modelo multivariante, ambos factores de riesgo presentaron relación estadísticamente significativa con el desarrollo de úlcera, con un riesgo proporcional de 7,5 y 11,1 respectivamente ($p=0,000$; OR: 7,5 IC [3-18,4] y $p=0,014$; OR: 11,1 IC [1,6-76,6] respectivamente).

Estos antecedentes del paciente tuvieron relación significativa con el desarrollo de úlcera a lo largo del tiempo ($p=0,000$ tanto en antecedentes de úlcera como de amputación). Los pacientes con historia previa de úlcera o amputación mostraron lesiones en el pie de manera más temprana durante el periodo de seguimiento que los que no tenían estos antecedentes. La variable de antecedentes de úlcera también fue incluida en el modelo multivariante del análisis de supervivencia ($p=0,000$; HR: 5,5 IC [3,2-9,5]).

En un estudio reciente (314) sobre los factores pronósticos de desarrollar una úlcera en pacientes con diabetes, los antecedentes de lesiones en el pie mostraban un OR de 6,5, coincidiendo con el estudio de Martins-Mendes (315) si el paciente tenía historia de úlcera previa existía relación estadísticamente significativa con el desarrollo de lesión durante el seguimiento en el análisis multivariante.

Crawford et al. (313) analizaron los factores de riesgo para la ulceración en el Este de Irlanda, observaron que del 4,2% de los pacientes que evolucionaron hacia una úlcera,

el 56% tenía historia previa de ulceración y el 37,5% historia previa de amputación, datos similares a los encontrados en nuestra muestra (53% y 35% respectivamente).

Resultados semejantes a esta tesis mostró el estudio de Boyko et al.(307) donde se quiso estimar el riesgo de desarrollar una UPD en base a variables clínicas y de laboratorio. Observaron que en una muestra de 1285 sujetos, 216 desarrollaron úlcera durante un seguimiento de 4 años. Las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa en el modelo multivariante con la aparición de úlcera fueron entre otras la historia previa de úlcera y la historia previa de amputación con un riesgo relativo de 2,18 y 2,57 respectivamente.

En una revisión sistemática de Crawford et al. (317) sobre los factores de riesgo que predicen el desarrollo de UPD, encontraron que 4 estudios evaluaron el riesgo que supone presentar antecedentes de úlcera respecto a la recidiva de la misma, encontrando una variabilidad del riesgo entre 1,6 y 4,2. En la misma revisión, un único estudio evaluó tener antecedentes de amputación como factor de riesgo para el desarrollo de úlcera, observando un valor de 3,99 en el modelo univariante y de 2,81 en el modelo multivariante.

Por lo tanto, la historia previa de procesos de ulceración y amputación implica el mayor riesgo para un individuo con diabetes a la hora de desarrollar de nuevo una úlcera en el pie. Además, la historia previa de ulceración en el paciente va a influir a que se ulcere de manera precoz. De manera sólida, la gran implicación de estos antecedentes en el paciente va a verse reflejada en el momento de categorizarlo dentro de los sistemas de clasificación del pie diabético (297, 301, 302). El nivel de riesgo más alto será el indicado en estos casos, con las consiguientes recomendaciones asociadas que incluyen revisiones mensuales y una prevención lo más exhaustiva posible.

En la siguiente tabla se muestra una comparativa entre la incidencia de los pacientes ulcerados durante el estudio, el tiempo de seguimiento de la muestra y los factores de riesgo epidemiológicos frente al desarrollo de ulceración de diferentes estudios de

cohortes prospectivos (317), junto con las variables que han mostrado significación estadística en esta tesis.

Estudio	Incidencia úlceras/tiempo de seguimiento	Factores de riesgo
Armstrong 2004	8%/37 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Género masculino - Tiempo de evolución DM - Clasificación de riesgo - IMC
Boyko 1999	2,9% / _	<ul style="list-style-type: none"> - Peso - Altura - Tiempo de evolución DM - DM tipo 2 - HbA1c - Tasa de sedimentación eritrocitaria - Creatinina - Tcpo2 en dorso del pie - EVP - Hª de tratamiento de fotocoagulación por láser - Déficit visual - Historia de úlcera - Historia de amputación - Quemazón y dolor en pies
Kastenbauer 2001	9,6%/ 4 años	<ul style="list-style-type: none"> - Género masculino - Edad - Tiempo evolución DM - Tratamiento con insulina - Peso - IMC - Historia de angiografía - Tabaquismo - Enolismo
Lavery 2003	15,8%/ 2 años	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Género masculino - Peso - Tiempo de evolución de la DM
Litzelman 1997	8,9%/ 1 año	<ul style="list-style-type: none"> - Raza - Sexo femenino

		<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Estatus económico - Nivel de educación - Tiempo de evolución de la DM - Tratamiento con insulina
Murray 1996	11%/_	<ul style="list-style-type: none"> - Género masculino - Edad - Tipo 1 DM - Tiempo de evolución de la DM - Hª previa de úlcera
Peters 2001	25%/3,5 años	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Tiempo de evolución de la DM - IMC - HbA1c - Sexo femenino - Tipo 2 DM - Enolismo - Tabaquismo - Nefropatía - Retinopatía - HbA1c - Hª previa de amputación
Pham 2000	29%/30 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Género masculino - IMC - Tiempo de evolución DM - Hª previa de amputación - Tipo de DM
Rith-Najarian 1992	11,5%/3 años	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Tiempo de evolución de la DM - Género masculino
Veves 1992	17,4%/30 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Género masculino - Tipo de DM - Tiempo de evolución de la DM
Young 1994	10,2%/4 años	<ul style="list-style-type: none"> - Género masculino - Edad - Tipo de DM - Tiempo de evolución DM

		<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c - Creatinina
Boyko 2006	16%/4 años	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c - Déficit visual - Hª previa de úlcera - Hª previa de amputación - Afectación sensibilidad superficial (MSW) - Tinea pedis - Onicomicosis
Tesis	23%/42 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Género masculino - Retinopatía - Antecedentes de úlcera y amputación

Tabla 40. Relación de los factores de riesgo epidemiológicos de desarrollo de úlcera de pie diabético respecto a otros estudios

La presencia de enfermedad vascular periférica se ha considerado uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de UPD (297, 309). En nuestro estudio, el 30% de los pacientes que desarrollaron úlcera presentaban EVP, considerándose un factor independiente para el desarrollo de la misma, con un riesgo proporcional de 3,7 ($p=0,000$; OR: 3,7 IC [1,8-7,5]). Además, los pacientes con EVP desarrollaron la úlcera antes a lo largo del tiempo que quien no presentaba esta afectación ($p=0,000$).

En el estudio de Martins-Mendes (315) la EVP fue representada en un 63% de la muestra, mostrando 11 veces más riesgo para el desarrollo de úlcera en el análisis univariante y 2,52 veces más riesgo en el análisis multivariante frente a los que no padecían EVP. En el estudio de seguimiento de Buun et al. (316), la presencia de EVP mostró 2,8 veces más riesgo de padecer úlcera a los 6 años de seguimiento y 5,1 veces más riesgo a los 14 años frente a los que no presentaban EVP.

En el estudio de Pham et al. (128) el 26% de los pacientes que desarrollaron úlcera tenían pulsos ausentes, datos similares encontrados en esta tesis, donde el 25% de los pacientes tenían ambos pulsos ausentes y el 56,7% únicamente no era palpable el tibial posterior, ambas variables con asociación significativa con el desarrollo de úlcera ($p=0,016$; OR: 2,3 IC [1,1-4,8 y] $p=0,000$; OR: 3,8 IC [2,1-7,1] respectivamente). En el estudio de Crawford

et al. (315), se muestra que la ausencia de al menos un pulso del pie obtuvo un riesgo de desarrollar úlcera de 2,6, siendo un factor de riesgo en concordancia con nuestro estudio donde ausencia del pulso tibial posterior tenía 3,8 veces más riesgo de desarrollar una úlcera frente a los que el pulso era palpable.

La ausencia de al menos un pulso del pie ha presentado una gran utilidad pronóstica para el predecir el desarrollo de UPD, prácticamente similar a la precisión que muestra el MSW(318). A su vez, la principal evaluación y con mayor sensibilidad que se realiza a la hora de explorar el déficit de aporte vascular a nivel distal, es la palpación de pulsos en el pie (pedio y tibial posterior) y la ausencia de dichos pulsos es indicativo de alteración del flujo sanguíneo en el miembro inferior (249).

Las guías clínicas (246, 247) confirman el diagnóstico clínico de la EVP cuando ambos pulsos están ausentes y/o el ITB es menor de 0,9. En esta tesis, el pulso que con más frecuencia estuvo ausente fue el de la arteria tibial posterior, principalmente en casos en los que se asocia el edema retromaleolar. En cambio, los valores de ITB en ambos grupos de pacientes presentaban valores dentro de la normalidad ($1,1 \pm 0,37$ versus $1,1 \pm 0,27$). Se puede considerar que en general, nuestra muestra a estudio no presentaba una afectación vascular importante, únicamente el 15% de la muestra total tenía algún grado de EVP, y concretamente en la muestra que desarrolló UPD durante el estudio, la principal causa etiología de la úlcera fue la neuropatía diabética y no la EVP (30% frente a 80%).

El 61,6% de los pacientes de la muestra total de esta tesis presentaban algún tipo de deformidad digital, siendo el 64% de éstas deformidades dedo en garra. El 73% de los pacientes que desarrollaron úlcera durante el seguimiento presentaban algún tipo de deformidad digital ($p=0,03$; OR: 1,9 IC [1-3,7]) y el dedo en garra fue la deformidad más prevalente entre los pacientes ulcerados, mostrando una proporción de 2,7 veces más riesgo de desencadenar la úlcera respecto que el grupo que no presentaba esta deformidad ($p=0,001$; OR: 2,7 IC [1,5-4,9]). Esta deformidad también tuvo relación

significativa con el tiempo de padecimiento de la úlcera, esto es, que los pacientes con dedo en garra se ulceraban significativamente más temprano durante el tiempo de seguimiento del estudio ($p=0,001$).

Resultados similares muestra el estudio de Lavery et al. (319) en el que el 73% de los pacientes existía relación entre la presencia de una deformidad digital y el desarrollo de úlcera ($p=0,03$), y en un 58% de la muestra existía asociación significativa entre la deformidad de dedo en garra y debutar con UPD ($p=0,001$), con un riesgo de 2,7 frente a los que no la desarrollaron. Por otro lado, Cowley et al.(320) presentaban también datos similares a esta tesis, con una muestra de 1502 pacientes a los que se les realizó un seguimiento prospectivo de una media de 4 años, desarrollaron úlcera el 61,3% de los pacientes. El riesgo de desarrollar una úlcera con presencia de dedo en garra fue 1,43 veces mayor que los que no presentaban dedo en garra, con asociación estadísticamente significativa (0,002).

El dedo en garra es una deformidad común entre la población diabética, siendo una de las causas del aumento de picos de presión plantar en el antepié (210, 266, 269). Uno de los mecanismos de esta relación, es la hiperextensión de la articulación metatarsofalángica, característica principal de los dedos en garra, que provoca el desplazamiento anterior de la grasa plantar, exposición y prominencia de las cabezas metatarsales y aumento de las presiones plantares a este nivel. Esto fue confirmado por Bus et al. (260, 265) que realizaron un estudio mediante RNM en el que observaron que el dedo en garra estaba asociado con picos de presión plantar elevados y el aumento de la integral presión-tiempo en las cabezas metatarsales de los pacientes con neuropatía, demostrando que la deformidad digital es un factor contribuyente de presiones plantares elevadas en este tipo de sujetos. Aunque realmente, la importancia clínica del estudio de la biomecánica del dedo en garra en pacientes diabéticos es para demostrar que esta alteración estructural es un predictor independiente de la úlcera plantar en estos sujetos. Por ello, Lavery et al. (321) encontraron que el 78% de los

pacientes con úlceras en el antepié tenían una deformidad digital (incluyendo dedo en garra y martillo) y que estaban directamente relacionadas con el lugar de la úlcera.

Por otro lado, en nuestra tesis se observa que el 69% de los pacientes presenta limitación de la movilidad articular de la 1ª articulación metatarsofalángica tanto en carga como en descarga, dicha limitación que si se prolonga en el tiempo provocará deformidad de hallux limitus. El 84,7% de los pacientes que se ulceraron tenían una deformidad digital de hallux limitus siendo esta relación estadísticamente significativa, ($p=0,004$; 3 IC [1,3-6,4] limitación con el paciente en descarga y $p=0,004$; 2,9 IC [1,3-6,3] en carga) con un riesgo 3 veces mayor de desarrollar úlcera los sujetos con esta deformidad que los que no la presentaban. Además, como en el resto de variables, la presencia de limitación de la 1ªAMTF influía a lo largo del tiempo, obteniendo también resultados significativos en el análisis de supervivencia de la muestra ($p=0,01$ limitación con el paciente en carga y $p=0,005$ en descarga)

En el estudio de Ledoux et al.(321) de una cohorte de 400 pacientes con un seguimiento de 2 años, el 21% desarrollaron UPD, de los cuales, un valor algo menor que en nuestra investigación, el 24,4% presentaba hallux limitus, con un riesgo igual que en nuestro estudio para el desarrollo de úlcera ($OR=3$).

Las deformidades digitales y la limitación de la movilidad articular son dos factores que están directamente asociados a la neuropatía diabética. En un estudio previo a esta investigación, (322) se observó que existía una relación entre la presencia de dichas alteraciones biomecánicas y la neurodegeneración presente en los sujetos con diabetes. Además, dicha afectación variaba según el test de exploración neurológica utilizado y por tanto según las fibras nerviosas distales evaluadas. Se encontró relación entre los estadios avanzados de la neuropatía diabética (degeneración de las fibras nerviosas de larga longitud) y ambas deformidades digitales (dedo en garra y hallux limitus) con la presencia de úlceras en el pie.

Por otro lado, el 37,3% de la muestra presentaba deformidad de HAV y únicamente el 23% de los pacientes ulcerados mostraba esta alteración, considerándose la presencia de HAV un factor protector para el desarrollo de úlcera ($p=0,011$; OR: 0,4 IC [0,2-0,8]). En el estudio de Lázaro-Martínez et al. (266) en el que comparaban una muestra de 124 pacientes con diabetes y neuropatía y 157 con diabetes sin neuropatía, las deformidades digitales fueron más frecuentes en pacientes sin neuropatía, y en concreto, en las deformidades de dedo en martillo y HAV la presencia de neuropatía fue un factor protector para el desarrollo de estas alteraciones. Además, como nombrábamos anteriormente, en los estudios de Ledoux et al. (323) y Crawley et al. (322) encontraban asociación del dedo en garra y el hallux limitus para el desarrollo de úlcera y tal y como ocurre en los resultados de esta tesis, el HAV no lo consideraron un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera y no encontraron asociación significativa entre esta deformidad y el desarrollo de lesiones en el pie.

La diferente implicación de las deformidades digitales como factores de riesgo de ulceración en esta tesis podría explicarse gracias a la neuropatía autónoma y el papel que juega la neuropatía motora (279, 290). En nuestra investigación, el 92% de los pacientes que desarrollan úlcera durante el seguimiento del estudio presentaban neuropatía autónoma evaluada mediante el TFS, lo que implica que presenten alteraciones motoras como, hipotrofia y rigidez de los tendones de la extremidad inferior, que se encuentran asociadas de manera directa con la limitación del rango de la movilidad articular y por lo tanto el desarrollo de deformidades digitales como dedo en garra, hallux limitus y en máxima instancia hallux rigidus (deformidades con mayor incidencia en nuestra muestra con UPD). Estas alteraciones biomecánicas van a desencadenar una modificación de las presiones plantares y aumento de los picos de presión, y si esta situación se prolonga en el tiempo y la rigidez articular se agrava, el riesgo de producirse una úlcera aumentará.

Sin embargo, la deformidad de HAV fue la deformidad menos prevalente en los pacientes ulcerados, presentando una asociación estadísticamente significativa entre

los pacientes no ulcerados. La etiopatogenia del HAV no es la rigidez sino la laxitud ligamentosa, proceso fisiopatológico menos frecuente en los pacientes diabéticos y con menor incidencia en la población con neuropatía (268, 272).

Respecto a los resultados en relación a la neuropatía diabética, en esta tesis, el 80% de los pacientes que desarrollaron úlcera durante el seguimiento del estudio presentaban algún grado de afectación neurológica, mostrando el test del MSW o biotensiómetro resultados no compatibles con la normalidad ($p=0,000$; OR: 5 IC [2,5-10]). En cambio, el 42% de la muestra presentaba ambos test con resultados alterados (MSW y biotensiómetro) ($p=0,000$; OR: 10,4 IC [4,8- 22,3]). Presentar ambos test con resultados alterados duplicaba el riesgo para desarrollar úlcera respecto a presentar un solo test con resultados anómalos, pasando de 5 a 10,4 veces más riesgo.

En un estudio de Richard et al. (323) donde quisieron evaluar la correlación entre los resultados de los test estándar de exploración neurológica (MSW y biotensiómetro), obtuvieron un valor de concordancia moderado entre ambos test ($\kappa=0,52$). De los 400 pacientes a los que se les realizaron las exploraciones neurológicas, el 20,5% de los pacientes presentaba resultados alterados del MSW o del Biotensiómetro (5,3% y 15,3% respectivamente). Cuando se evaluó si un test y/u otro estaba alterado (MSW y/o Biotensiómetro) el porcentaje se elevó al 40% de la muestra, y por último al evaluar los pacientes que tenían ambos test con resultados alterados (MSW y Biotensiómetro) el porcentaje ascendió al 48,8% (13,1% y 38,1% respectivamente).

En este estudio, solo 21 pacientes fueron considerados de riesgo en base a los resultados del MSW frente a los 61 que evaluó el Biotensiómetro. En nuestra tesis se encuentran resultados similares respecto a este dato, ya que sólo 25 de 60 pacientes ulcerados (41,7%) fueron detectados como pacientes neuropáticos mediante el MSW. En cambio, el Biotensiómetro detectó a 47 (78,3%) pacientes neuropáticos como sujetos de riesgo para el desarrollo de úlcera de los 60 que durante el seguimiento realmente se ulceraron.

Estos datos nos ayudan a confirmar que los test MSW y Biotensiómetro no muestran concordancia en sus resultados frente a la exploración neurológica ni respecto a la evaluación del riesgo a debutar con UPD.

La afectación de la sensibilidad superficial evaluada mediante el MSW, mostró asociación estadísticamente significativa con el hecho de presentar una úlcera durante el periodo de seguimiento, así como la afectación de la sensibilidad vibratoria evaluada por el biotensiómetro ($p=0,000$; OR: 7,8 IC [3,8-15,9] y $p=0,000$; OR: 5,1 IC [2,6-10] respectivamente). Ambos test fueron variables significativas que influían en el tiempo del desarrollo de la úlcera durante el estudio. Esto quiere decir, que los pacientes que tenían resultados alterados de alguno de estos test debutaron antes con una úlcera a lo largo del periodo de seguimiento respecto a los que tenían resultados compatibles con la normalidad. Además, el test del biotensiómetro se incluyó en el modelo multivariante junto con el test TFS como las variables que presentaban más peso para desarrollar úlcera a lo largo del tiempo.

Comparando estos resultados con la bibliografía, en una revisión sistemática reciente, (124) observaron que el resultado alterado del MSW es un factor significativo e independiente para el desarrollo de úlcera de pie diabético y de AEI. La insensibilidad al MSW estaba asociada con un aumento de riesgo de 2,5 a 7,9 para el desarrollo de úlcera durante un periodo de 1 a 4 años frente a los que mostraban este test con resultados compatibles con la normalidad

Por otro lado, la exploración de la sensibilidad vibratoria evaluada mediante el Biotensiómetro considera que los pacientes con una insensibilidad ≥ 25 V tienen 8,2 veces más riesgo de desencadenar una úlcera en un periodo de 30 meses, comparado con aquellos pacientes que tienen unos valores normales (129).

En una revisión sistemática (319) sobre factores predictores de úlceras en pacientes con diabetes, cinco estudios de cohortes encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de úlceras entre los pacientes con afectación de la sensibilidad

explorada mediante el MSW y aquellos que los resultados eran compatibles con la normalidad, con una tasa de riesgo para desarrollar la úlcera de 2 a 10. En 6 de los estudios encontraron que los pacientes con UPD tenían significativamente valores más altos de percepción de la sensibilidad vibratoria que aquellos sin úlcera, con una diferencia de media ponderada de 17voltios (13,89v versus 20,26v). En la revisión sistemática se consideró que la afectación de la sensibilidad vibratoria presentaba una media de riesgo de 25,4 veces para desarrollar úlcera frente a los que no tenían esta afectación.

En concordancia con estos resultados, Miranda-Palma et al.(324) observaron que el MSW presentaba una baja sensibilidad y una alta especificidad para detectar el riesgo de tener una UPD, por lo que sugieren que este test no es el método más óptimo para identificar pacientes de riesgo de desarrollar lesiones en el pie. Además, la baja sensibilidad de estos test para el diagnóstico del paciente de riesgo se correlaciona con la variabilidad que presenta su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la neuropatía, oscilando del 57 al 93% de sensibilidad y del 75 al 100% de especificidad (119). Por lo tanto, los test de cribado estándar presentan una alta especificidad pero una sensibilidad moderada, esto implica que no son test de screening adecuados cuando nuestro objetivo es reconocer a los pacientes con alto riesgo de desarrollar UPD de forma precoz, sino que se encargan de identificar al paciente cuando la afectación sensitiva está instaurada y el sujeto no es capaz de reconocer los traumatismos o lesiones en el pie que le van a producir la úlcera.

Una vez evaluados los test estándar de exploración clínica de la afectación neurológica y la discrepancia que existe entre los estudios sobre su implicación en la prevención del desarrollo de úlceras, esta tesis añade los resultados que ofrece el TFS en estos aspectos. El TFS fue el test que mayor riesgo mostró frente al desarrollo de úlcera (91,7%), mostrando afectación de la función sudomotora en 55 de los 60 pacientes que desarrollaron úlcera durante el seguimiento, con un riesgo de 8,9 respecto a los que presentaron el test con resultados compatibles con la normalidad. El TFS fue un factor

de riesgo independiente a la hora de desarrollar úlcera tanto en el modelo univariante ($p=0,000$; OR: 8,9 IC [3,4-23,2]) como en el modelo ajustado multivariante ($p=0,000$; OR: 11,7 IC [3,3-41,05]). Además, como se ha comentado anteriormente, junto con el test Biotensiómetro y los antecedentes de úlcera y amputación fueron las variables con más influencia para producir una úlcera a lo largo del tiempo, tanto en el modelo univariante ($p=0,000$) como el multivariante ($p=0,002$; HR: 4,3 IC [1,7-11,1]). Los pacientes con TFS positivo se asociaban con el desarrollo de úlcera y además se producía antes en el tiempo, lo que deduce sea un test de exploración que deba tenerse aún más en cuenta a la hora de evaluar el riesgo del paciente para el desarrollo de UPD.

Si al hecho de presentar afectación de la sensibilidad superficial y vibratoria evaluada mediante el MSW y biotensiómetro, añadimos que el TFS mostrara resultados compatibles con afectación de la función sudomotora, el riesgo de desarrollar una úlcera aumentaba considerablemente ($p=0,000$; OR: 12,4 IC [5,3-29,1]). El 36,7% de los pacientes que presentaban todos los test de exploración neurológica con resultados anómalos, tenían un riesgo 12,4 veces mayor a desarrollar una úlcera frente al riesgo de 10,4 que presentaban los pacientes sólo con los test estándar compatibles con afectación de la sensibilidad. Por lo tanto, aunque siempre se ha considerado que presentar resultados alterados del MSW y el biotensiómetro es un signo de alto riesgo para el desarrollo de úlceras de etiología neuropática (119,125), el riesgo aumenta aún más con el simple hecho de presentar el TFS alterado.

Se ha demostrado que el TFS tiene un odds ratio diagnóstico de 11,3, con un índice de probabilidad positivo de 2,44 y un índice de probabilidad negativo de 0,22. El TFS tiene una alta sensibilidad y especificidad baja para el diagnóstico de la neuropatía periférica en diversos estudios, en comparación con las herramientas estándar como la prueba de monofilamento, el biotensiómetro, NDS y NCS. En una revisión sistemática la media de sensibilidad del TFS para el diagnóstico de la neuropatía diabética fue de 86% (rango entre 43 y 100) y la media de especificidad de 65% (rango entre 22 y 100) (325).

Los resultados de especificidad moderada son debidos a que el TFS diagnostica un porcentaje más alto de pacientes con neuropatía diabética que los test estándar, incluyendo en su horquilla diagnóstica pacientes con estadios iniciales de esta afectación que no son detectados por el resto de exploraciones clínicas. En cambio, al comparar este test con pruebas diagnósticas que evalúan las fibras nerviosas de la misma longitud, el TFS aumenta su sensibilidad a 83% y aumenta su especificidad al 80%, mostrando una precisión diagnóstica del 85% (169, 171). Esto es debido a que en la actualidad numerosos estudios están relacionando la afectación de la función sudomotora con el tamaño de las fibras de la córnea, para conocer un valor de especificidad más concreto y poder realizar un diagnóstico de la neuropatía subclínica de fibras cortas.

En estadios preclínicos, la neuropatía no puede ser diagnosticada mediante test como el MSW o el biotensiómetro, ya que estas evaluaciones clínicas identifican al paciente con una neuropatía establecida, cuando ya se han producido consecuencias asociadas a esta neurodegeneración, como son las deformidades digitales, úlceras de pie diabético o incluso amputaciones del miembro inferior. La neuropatía de fibras pequeñas en cambio, es la manifestación más temprana de la neuropatía diabética, y juega un papel crucial en la etiopatogenia de la úlcera del pie diabético debido a la pérdida de sensibilidad, anhidrosis y disminución del flujo sanguíneo que produce en los tejidos. De esta manera, la identificación precoz del paciente con neuropatía de fibras cortas mediante el TFS nos permite estratificar el riesgo del paciente con una afectación neurológica subclínica y poder realizar los cuidados y prevención necesaria para evitar que progrese la enfermedad.

Pero el TFS no es solo utilizado para una detección precoz del daño producido en las fibras nerviosas de pequeño calibre sino que la bibliografía, igual que el objetivo principal de nuestra tesis, sugiere que este test debe ser incluido en el screening neurológico para predecir la ulceración en el paciente diabético. En un estudio de 379 pacientes con diabetes, 121 con ulceración en el pie, en el análisis multivariante el

riesgo de UPD aumentó cuando el resultado del TFS era positivo. Los autores observaron, igual que en nuestro estudio, que un TFS positivo se correlacionaba con la ulceración en el pie e identificaba de la misma manera los pacientes con riesgo alto, que el resto de métodos comúnmente utilizados (161).

Los sistemas de clasificación de riesgo del paciente diabético introducen la neuropatía diabética en los primeros niveles de riesgo (nivel 1 o 2) (299). Sin embargo, no existe un consenso respecto a cuales o cuantos test de exploración neurológica son necesarios para considerar a un paciente como neuropático, ya que no existe unanimidad entre los autores de cuál es el instrumento de exploración clínica que realiza con mayor precisión el diagnóstico de la neuropatía diabética, dificultando el proceso de clasificar al paciente con esta afectación. La mayoría de las clasificaciones de riesgo descritas en la bibliografía evalúan la neuropatía diabética mediante el MSW y el biotensiómetro o diapasón, instrumentos que ya en algunos estudios se ha dudado de su precisión diagnóstica (120,162). En ninguna clasificación de riesgo del paciente diabético se ha considerado evaluar la neuropatía mediante instrumentos de diagnóstico precoz.

Por ello, gracias a los resultados de nuestra investigación arrojamos mayor clarividencia a la hora de evaluar el riesgo que muestra el paciente con neuropatía a desarrollar una úlcera en el pie. Podemos observar que el TFS por sí sólo muestra un 100% de precisión a la hora de predecir el riesgo de desarrollo de UPD, ya que se vio afectado en 92% de los pacientes que se ulceraron al final del periodo de seguimiento del estudio. En cambio, los test de exploración estándar no fueron tan precisos y generan un infradiagnóstico de la neuropatía, identificando pacientes sin riesgo que posteriormente desarrollaron una úlcera en el pie.

2. Clasificaciones de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de UPD que se han descrito en esta tesis, coinciden con las variables que se tienen en cuenta a la hora de realizar la clasificación de riesgo del paciente diabético (297, 301, 302, 307, 309). Peters et al. (301) propusieron en 2001 el sistema de clasificación según el Grupo de trabajo internacional de pie diabético (IWGDF). En una muestra de 213 pacientes con diabetes con un seguimiento de 30 meses se les evaluó diferentes variables como EVP, neuropatía, limitación de la movilidad articular, deformidades digitales, así como variables demográficas, IMC, control glucémico, neuropatía, retinopatía e historia previa de ulceración y amputación. Los pacientes se clasificaron en 4 grupos de riesgo (grupo 0: sin neuropatía, grupo 1: neuropatía o EVP, sin deformidad, grupo 2: neuropatía y deformidad o EVP, grupo 3: historia previa de úlcera o amputación) y sus resultados mostraron que según aumentaba el grupo de riesgo, el número de ulceraciones y amputaciones se incrementaba, presentando los pacientes en el grupo de riesgo más alto, 34,1 veces más posibilidades de desarrollar úlcera durante el periodo de seguimiento respecto al resto de grupos. Además, los pacientes con historia previa de úlcera tenían 17,8 veces más probabilidad de desarrollar úlcera que los pacientes sin historia previa (combinación de grupos de riesgo 0,1 y 2). La muestra de esta tesis fue igualmente categorizada según la clasificación de riesgo del IWGDF, observando que los pacientes con categorización de riesgo más alta, presentaban 15,4 veces más probabilidad de desarrollar ulceración que el resto de grupos.

Durante el periodo de seguimiento, 60 pacientes del total de nuestra muestra debutaron con una úlcera en el pie (22,8%), diez de ellos habían sido incluidos en la categoría de riesgo 0, cuatro pacientes ulcerados habían sido categorizados en el grupo 1 de riesgo, catorce en la categoría 2 y el mayor número de pacientes ulcerados durante el seguimiento habían sido clasificados en el grupo 3 de riesgo (32 pacientes).

Resultados similares muestra Peters et al. (303) donde 54 (25,35%) pacientes desencadenaron úlcera en el pie durante el periodo de seguimiento de su estudio, de

los cuales, cuatro sujetos habían sido incluidos en la categoría de riesgo 0, tres pacientes en la categoría de riesgo 1, siete pacientes pertenecientes a la categoría de riesgo 2 desarrollaron lesiones en el pie y cuarenta pacientes en la categoría de riesgo 3.

Posteriormente, en 2008 Lavery et al. (283) realizaron una modificación en el sistema de clasificación del IWGDF. En su estudio muestran que existen mayor número de ulceraciones y de complicaciones en los pacientes con EVP que en los pacientes con neuropatía y deformidades digitales, por lo que realizan una subcategorización del grupo 2 en un grupo 2A, que incluía pacientes con neuropatía y deformidades digitales y un grupo 2B que incluía pacientes con EVP. Además, el grupo de riesgo 3 fue también subdividido en dos grupos, grupo 3A que incluía pacientes con historia previa de úlcera y grupo 3B que incluía pacientes con historia previa de amputación. Una muestra de 1666 pacientes fue incluida en un periodo de seguimiento de una media de 27 meses. El 12% de la muestra desarrolló úlcera de pie diabético, de los cuales, cuatro pacientes fueron clasificados según el grupo 0 de riesgo, diez pacientes en el grupo 1, dieciocho en el grupo 2A, cuarenta y cinco en el grupo 2B, ochenta y siete pacientes ulcerados fueron clasificados en el grupo 3A y cuarenta y dos pacientes en el grupo 3B. Del riesgo 1 al riesgo 3B presentaron asociación estadísticamente significativa con la formación de UPD. El riesgo de desarrollar úlcera durante el seguimiento del estudio en el grupo 1 respecto al resto de grupos fue de 2,4, el grupo 2A obtuvo un OR de 1,2 y el grupo 2B de 9,3. El grupo de riesgo 3A presentaba 50,5 veces más probabilidad de originar úlcera durante el seguimiento respecto al resto de grupos, similar al grupo 3B con un riesgo de 52,7.

El mismo sistema de categorización se quiso realizar también en nuestra muestra de pacientes, obteniendo que de los 60 pacientes ulcerados durante el periodo de seguimiento, diez pacientes con úlcera fueron incluidos en el grupo 0, tres pacientes en el grupo 1, siete pacientes con úlcera en el grupo 2A, ocho en el grupo 2B, 18 pacientes que desencadenaron úlcera fueron incluidos en el grupo 3A y catorce pacientes en el

grupo 3B. El riesgo de presentar UPD se asoció de manera significativa con el grupo 3A y 3B con un riesgo de 6,8 y 30,5 respectivamente.

Tanto los resultados obtenidos en el sistema de clasificación de Peters et al. como en su modificación por Lavery et al. muestran la existencia de una infracategorización del riesgo para desarrollar UPD de los pacientes incluidos en el grupo 0. Similares resultados se obtienen a la hora de representar nuestra muestra a estudio en los sistemas de categorización del IWGDF. En el grupo de riesgo 0 se deben incluir pacientes sin neuropatía y por lo tanto pacientes que no presentan factores de riesgo para el desarrollo de ulceración, en cambio, casi un 2% de los pacientes ulcerados durante el periodo de seguimiento en el estudio de Peters et al. y un 5% de pacientes de nuestra muestra fueron clasificados como no neuropáticos e incluidos en el grupo 0 de riesgo, en cambio debutaron con una úlcera durante el periodo de seguimiento del estudio. Según se describe en ambos sistemas de clasificación del IWGDF, la neuropatía diabética en estos pacientes fue evaluada mediante el biotensiómetro (impercepción del voltaje en más de 25v en el hallux) e insensibilidad en uno o más puntos del MSW. Por lo tanto, podemos afirmar que tanto el MSW como el biotensiómetro son test que están provocando que un porcentaje de pacientes con esta afectación estén siendo clasificados dentro de una categoría de riesgo menor a la que les corresponde.

En este trabajo hemos querido evaluar a los pacientes teniendo en cuenta la neuropatía según los resultados del TFS, para poder confirmar el infradiagnóstico provocado en los pacientes evaluados mediante los test clínicos estándar de exploración neurológica. Cuando realizamos la clasificación y consideramos que el paciente con neuropatía es aquel que tiene resultados positivos del TFS, en la categoría 0 de riesgo no se ulcera ningún paciente durante el periodo de seguimiento, en la categoría 1 de riesgo se ulceran 7 pacientes, 21 pacientes en la categoría 2 y 32 en la categoría 3. Aplicando la modificación del sistema de clasificación realizado en 2008, observamos que de la misma manera, los diez pacientes ulcerados que habían sido agrupados con riesgo 0 pasaban a ser clasificados según el TFS a la categoría 1 cuando

únicamente tenían neuropatía o a la categoría 2 o 2A de riesgo si además presentaban deformidad y/o EVP el grupo 1 o 2A, manteniéndose el número de pacientes en categorías de mayor riesgo 2B, 3A y 3B. De esta manera, en la categoría 0 de riesgo no hubo ningún paciente que desarrollase úlcera, en la categoría 1 se incluyeron 6 pacientes ulcerados y en la categoría 2A catorce pacientes. Podemos observar como todos los pacientes con úlcera habrían sido catalogados de forma correcta en base al riesgo que presentaban para desarrollar ulceración.

Según este hecho, observamos que de la misma manera, los sistemas de clasificación presentan también una infracategorización de los pacientes con deformidades digitales, ya que no se valora en ninguna de las ellas presentar deformidades sin padecer neuropatía diabética asociada. Directamente, agrupan los pacientes con deformidades dentro de la categoría 2 o 2A de riesgo junto con la presencia de neuropatía o EVP.

En un estudio realizado sobre esta línea de investigación por nuestro grupo de trabajo (322), se demostró que los test de exploración neurológica estándar (resultados alterados MSW y biotensiómetro) tenían asociación significativa con el padecimiento de deformidades digitales y con la limitación de la movilidad articular, principalmente de la 1ª AMTF. En cambio, cuando se realizaba la exploración neurológica mediante el TFS no existía asociación significativa entre los resultados positivos del test y las deformidades digitales o la limitación articular. Estos resultados, mostraban discordancia entre las alteraciones biomecánicas y la afectación de la neuropatía dependiendo de qué test diagnóstico se utilizara, ya que el MSW fue el test que mostró una mayor asociación con la presencia de deformidades y limitación articular, seguido del biotensiómetro. Esta discrepancia entre los test clínicos sugiere que, ambos test estándar de diagnóstico clínico exploran procesos más avanzados de neurodegeneración (generación de fibras largas) y seleccionan pacientes de riesgo en estadios más avanzados (categorías de riesgo 2 o 2A), cuando ya presentan alteraciones como deformidades y limitación articular. En cambio, si utilizamos el TFS para seleccionar al

paciente, mostraría mayor habilidad para incluirlo en el grupo de riesgo 1 (pacientes con neuropatía o EVP, sin deformidades).

Por tanto, estos resultados preliminares nos confirman que el TFS es útil a la hora de hallar pacientes en estadios tempranos de riesgo, donde las alteraciones biomecánicas asociadas a la neuropatía son leves. En cambio, los test estándar de exploración neurológica evalúan un estado de disfunción neurológica avanzado, donde posiblemente sea tarde para realizar una evaluación correcta del riesgo y para poder aplicar estrategias de prevención en el pie.

En el estudio de Peters et al. el sistema de clasificación de riesgo del IWGDF presentó una sensibilidad del 74%, especificidad del 86%, un VPP de 64% y una precisión diagnóstica de 0,83. En nuestra tesis, este sistema de clasificación obtuvo una sensibilidad del 83,3%, una especificidad del 50,7%, un VPP del 33,3%, un VPN del 91,1% y una precisión diagnóstica de 0,7.

El sistema de clasificación de riesgo del IWGDF modificado por Lavery et al. en 2008 obtuvo una sensibilidad de 74%, especificidad de 86%, VPP de 64% y una precisión diagnóstica de 0,66. En nuestra tesis, al implantar la clasificación del IWGDF modificada observamos que la sensibilidad se mantiene en 83,3%, la especificidad de 52,1%. Un VPP de 34,2%, un VPN de 91,4% y una precisión diagnóstica de 0,8.

Si analizamos estos parámetros teniendo en cuenta los resultados del TFS, la clasificación del IWGDF obtiene unos valores de 100% de sensibilidad, 31,5% de especificidad, 30,15 de VPP, 100% de VPN y una precisión diagnóstica de 0,81. Cuando implantamos los resultados del TFS en el sistema de clasificación modificado, la sensibilidad fue del 100%, la especificidad del 31,7%, VPP de 29,7%, VPN de 100% con una precisión diagnóstica de 0,84.

Los resultados cuantitativos de precisión diagnóstica de los sistemas de clasificación fueron similares entre el sistema original y el modificado según los resultados de los test

estándar, y entre el sistema original y modificado según los resultados del TFS. Por ello, estas variables se van a discutir de manera conjunta e integrada para no duplicar las interpretaciones.

Tras este análisis, podemos deducir que el sistema de clasificación de riesgo del IWGDF según los resultados del MSW y biotensiómetro presenta una alta sensibilidad tanto en su definición original como en la modificada, esto es debido a que de los 60 pacientes que desarrollaron úlcera al final del periodo de seguimiento, el sistema de clasificación del IWGDF categorizó con riesgo de desencadenarla a 50 pacientes. Sin embargo, el valor aumenta considerablemente cuando el test que evalúa la neuropatía diabética es el TFS, presentando una sensibilidad del 100%, debido a que el sistema clasificó al total de los pacientes ulcerados como pacientes con riesgo de ulceración, introduciéndolos en categorizaciones de riesgo más altas.

En cambio la especificidad de la clasificación del IWGDF según los resultados de los test estándar muestra un valor moderado, debido a que de los 203 pacientes que no se ulceraron al final del estudio, el sistema categorizó como riesgo 0 únicamente a 103. Y disminuye cuando el sistema de clasificación es según los resultados del TFS, ya que de los 203 pacientes que no desarrollaron úlcera, el sistema TFS clasificó al inicio sin riesgo de desarrollar lesiones a 64 pacientes. Esto es debido a que en su mayoría los pacientes habían sido clasificados al inicio del estudio con una categoría mayor a pesar de que no desarrollasen úlcera durante el seguimiento.

El sistema de clasificación del IWGDF según los resultados de MSW y biotensiómetro, categorizó al inicio del estudio 150 pacientes con riesgo de originar úlcera (grupos de riesgo 1+2+3) y sólo 50 la desarrollaron al final del seguimiento, con lo que el VPP también obtiene valores bajos. Igualmente ocurre según la clasificación del IWGDF evaluada por el TFS, 199 pacientes que el test categorizó con riesgo de debutar úlcera al inicio del estudio, solo la desarrollaron finalmente 60 pacientes.

En relación al VPN, el sistema del IWGDF según los test estándar clasificó a 113 pacientes sin riesgo (riesgo 0) de desarrollar úlcera y finalmente 10 de ellos debutaron con ulceración. En cambio aún más preciso es el VPN del sistema según los resultados del TFS, ya que clasificó a 64 pacientes sin riesgo y ninguno de ellos desencadenó úlcera durante el seguimiento.

Los resultados de esta investigación ofrecen que es necesario un nuevo sistema de clasificación de riesgo donde se incluya el TFS en la evaluación del paciente neuropático. La utilización de los métodos estándar como instrumentos clínicos de exploración de la neuropatía diabética están provocando un infradiagnóstico de la misma y una subcategorización del paciente en un grupo de riesgo inferior al indicado. El hecho de que todos los pacientes que desarrollaron úlcera estuvieran bien categorizados según el TFS y que ningún paciente considerado sin riesgo de desarrollar UPD se ulcerara finalmente, hace que tanto la sensibilidad como el VPN del sistema ascienda a valores de 100%. En cambio, el test categoriza a un número más elevado de pacientes dentro de grupos de riesgo de desarrollar UPD, cuando realmente no llegan a desarrollarla al final del periodo de seguimiento.

La baja especificidad del TFS se atribuye al diagnóstico precoz de la neuropatía cuando se compara con otras modalidades de screening. Sin embargo, la utilidad de la prueba se encuentra en su alta sensibilidad, alto valor predictivo negativo, alta reproducibilidad, reproductibilidad y objetividad.

Consideramos, que la implicación para el paciente e incluso para el sistema nacional de salud de que el TFS categorice a los pacientes con un riesgo más alto, es menor que si ocurriese al contrario, ya que esos pacientes entran dentro de un protocolo de prevención podológica por un equipo especializado (revisiones cada 6 meses en el grupo de riesgo 1, hasta revisiones mensuales en el grupo de riesgo 3), que incluye educación para la salud, cuidado de sus pies, realización de ortesis de descarga, calzadoterapia, etc., lo que además implica que de manera general el paciente es

consciente que debe comenzar con un régimen de control glucémico más exhaustivo y prevención de comorbilidades asociadas (retinopatía diabética, nefropatía diabética, sintomatología de origen neuropático, etc.) entre ellas la prevención de la UPD. Además, este sistema de revisiones del paciente conlleva menor gasto sanitario que incluir de manera errónea al paciente en un grupo de riesgo menor, incluyéndole en sistemas de revisiones normalizados de manera anual, sin aplicar las prevenciones necesarias para evitar el desarrollo de UPD. Si se produce dicha ulceración, implica una afectación psicológica del paciente, reducción de su calidad de vida, aumento del periodo de baja laboral, seguimiento del régimen de curas, etc., acarreando un proceso largo y tedioso de evolución de la úlcera hasta la curación de la misma, incluyéndole tiempo más tarde un sistema de prevención y seguimiento más complejo que si no se hubiera producido la lesión; que incluye, la realización de dispositivos de descarga definitiva para la redistribución de presiones, reincorporación a la deambulación, revisiones periódicas del proceso, etc.

El TFS es un instrumento sencillo, objetivo, económico y de diagnóstico precoz de la neuropatía diabética que puede ser utilizado por todos los profesionales sanitarios dentro del ámbito del pie diabético e incluso permite la interpretación de los resultados por parte del propio paciente, sin necesidad de basar las exploraciones clínicas en una deducción de las respuestas del paciente a la percepción subjetiva de los instrumentos, como el MSW y el biotensiómetro.

Todo paciente diagnosticado de neuropatía de fibras cortas mediante el TFS debería considerarse paciente de riesgo para el desarrollo de una UPD e incluido en los procesos de seguimiento de su afectación para prevenir el riesgo de padecer lesión en el pie. Por ello, consideramos que el TFS debe incluirse como método de diagnóstico de la neuropatía diabética en los sistemas de clasificación de riesgo del paciente diabético, permitiendo al paciente ser incluido en una categoría de riesgo correcta respecto al riesgo que presenta.

3. *Limitaciones y Fortalezas*

Los pacientes de nuestra muestra a estudio fueron reclutados en una Unidad especializada en pie diabético, y muchos de ellos tenían patologías asociadas a esta afectación, por tanto no todos los resultados pueden ser extrapolables a la población general. Pensamos que esta predisposición de riesgo a padecer lesiones supone la principal limitación de nuestro estudio.

La principal fortaleza de esta investigación se basa en que, aunque numerosos autores habían evaluado el TFS como método de diagnóstico precoz de la neuropatía diabética, ninguno de ellos lo consideró como un test que predice el riesgo de padecer úlceras de pie diabético. Además, se trata del primer estudio que incluye la evaluación de la función sudomotora como factor de riesgo para el desarrollo de úlceras en pacientes diabéticos y crea un sistema de clasificación de riesgo de estos pacientes en base a los resultados de este test.

Otra de las fortalezas de esta investigación es el largo periodo de seguimiento que se realiza a los pacientes, lo que implica un proceso meticuloso de evaluación prospectiva de los sujetos a estudio durante una media de 42 meses.

Esta tesis ha podido demostrar que la instauración de un diagnóstico precoz del riesgo del paciente diabético en los sistemas de clasificación se realiza gracias a la implantación del TFS como método de exploración de la neuropatía diabética, facilitando la prevención de procesos como las úlceras de pie diabético que pueden finalizar en situaciones devastadoras como la amputación del miembro inferior.

Además, hemos podido observar gracias a esta investigación, que los métodos estándar de exploración neurológica realizan infradiagnóstico de la neuropatía diabética, una categorización inadecuada del riesgo del paciente diabético, provocando que dichos pacientes permanezcan fuera de los protocolos de prevención del síndrome del pie diabético.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Los factores de riesgo generales que influyen en el desarrollo de una úlcera de pie diabético son, el género masculino, la retinopatía diabética, la enfermedad vascular periférica, la neuropatía diabética, las deformidades digitales y los antecedentes de úlcera y amputación.
2. Los factores de riesgo con mayor influencia en el desarrollo de úlceras de pie diabético, de acuerdo con los resultados del modelo multivariante, son los antecedentes de úlcera, antecedentes de amputación y la afectación de la función sudomotora.
3. El test de la función sudomotora permite categorizar al paciente en un grupo de riesgo más alto dentro del sistema de clasificación de riesgo del pie diabético, favoreciendo la prevención de padecer lesiones en el pie.
4. Los test estándar de exploración neurológica, monofilamento de Semmes-Weinstein y biotensiómetro, categorizan al paciente en grupos de riesgo más bajos en relación a la probabilidad de desarrollar úlceras de pie diabético.
5. El sistema de clasificación de riesgo según los resultados del test de la función sudomotora permite la identificación de riesgo del paciente diabético a desarrollar una úlcera en el pie de forma más temprana, mostrando una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo.
6. El sistema de clasificación de riesgo según los resultados del test de la función sudomotora muestra mayor precisión diagnóstica que los sistemas de clasificación según los resultados de los test estándar de exploración neurológica.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* [Internet]. 1998; [cited 2012 jan 22];15(7):539-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* [Internet]. 2014 [cited 2013 dic 12];37 Suppl 1:S81-90. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.short
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels: IDF; 2014. [cited 2013 feb 22]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
4. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* [Internet]. 2009 [cited 2012 feb 12];373(9680):2027-33. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481249
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. 2012 [cited 2011 jan 11];55(1):88-93. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987347
6. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:534-9.
7. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Martínez Cortés M. Estudio de la diabetes mellitus no insulino dependiente en atención primaria en la Comunidad de Madrid a través de la red de médicos centinelas. *Aten Primaria*. 1997;20:543-8.
8. Vicente-Herrero MT, Terradillos Garcia MJ, Capdevila Garcia LM, Ramirez Iniguez de la Torre MV, Lopez-Gonzalez AA. Costs of temporary disability in Spain related to diabetes mellitus and its complications. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2013 [cited 2014 jan 22];60(8):447-55. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726468
9. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit*. 2002;16:511-20.
10. Martínez-Villaseñor GJ, Rubio Cebrián S. Costes de la diabetes en España (1998). Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2000.
11. Oliva J LF, Molina B, Monereo S. Estudio de los costes directos sanitarios de los pacientes con diabetes mellitus en España. Madrid: Universidad Carlos III de Madrid, Departamento de Economía; 2004.

12. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. Diabetes care [Internet]. 2015 [cited 2015 sept 2];38 Suppl:S4: monograph http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S4.full
13. Dean L, McEntyre J. The genetic landscape of Diabetes [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004. [cited 2013 apr 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1667/>
14. Fernández Fernández I, Solana Azurmendi A, Rufo Romero Aea, editors. Management of Gestational Diabetes at the Primary Care Level. Second International Conference of the Saint Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group 1999. Bruselas: Flemish Institute of General Practitioners.
15. Gorgojo Martinez JJ, Almodovar Ruiz F, Lopez Hernandez E, Donnay Candil S. Incidence of gestational diabetes mellitus according to different diagnostic criteria in the southeast Madrid area. Influence of diagnosis on materno-fetal parameters. Rev Clin Esp [Internet]. 2002 [cited 2012 jan 23];202(3):136-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996740>
16. Bruno G, Landi A. Epidemiology and costs of diabetes. Transplant Proc. [Internet]. 2011 [cited 2012 feb 24];43(1):327-9. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335215
17. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med [Internet]. 2008 [cited 2012 may 5];358(19):1991-2002.. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463375>
18. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care [Internet]. 2010 [cited 2012 may 20] 33(3):676-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190296>
19. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2013;29(1):1-31.
20. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Pasquini L, Zarra E, Cimino A, et al. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications [Internet]. 2011 [cited 2012 jul 6];25(5):292-297. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334925>
21. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. Ophthalmology [Internet]. 1997 [cited 2013 jul 24];104(2):252-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052629>

22. Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, Finnstrom K, Ludvigsson J. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2002 [cited 2012 jun 28];19(11):924-31. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421429
23. Teruel Maicas C, Fernández-Real JM, Ricart W, Valent Ferrer R, Vallés Prats M. Prevalencia de la retinopatía diabética en la población de diabéticos diagnosticados en las comarcas de Gerona. Estudio de los factores asociados. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2005 [cited 2013 sept 26];80:85-91. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000200006
24. Santos Bueso E, Fernández-Vigo J, Fernández Pérez C, Macarro Merino A, Fernández Perianes J. Prevalencia de retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura 1997-2001 (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2005 [cited 2012 sept 20];80:187-94. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912005000300010&script=sci_arttext
25. Lee KM, Sum WM. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with recently diagnosed diabetes mellitus. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 jul 15];94(4):371-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323731>
26. Song SJ, Wong TY. Current concepts in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2014 [cited 2015 jan 20];38(6):416-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273027/>
27. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes* [Internet]. 2014 [cited 2013 oct 25];5(6):763-76. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512779
28. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 [cited 2012 oct 21];28(1):164-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616252>
29. Goday A, Serrano-Ríos M, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Martull Pea. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España. Análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol*. 1996;12:24-8.
30. Pablos-Velasco PL de, Ampudia-Blasco FJ, Cobos A, Bergonon S, Pedrianes P. Prevalencia estimada de insuficiencia renal crónica en España en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2010 [citado 25 feb 2];134(8):340-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00257753>

31. Martinez-Castelao A, Alvaro F de, Gorriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2005 [cited 2014 jan 23];(99):S20-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336572>
32. Terashi H, Kitano I, Tsuji Y. Total management of diabetic foot ulcerations--Kobe classification as a new classification of diabetic foot wounds. *Keio J Med*. [Internet]. 2011 [cited 2013 sept 26];60(1):17-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460599>
33. Gil-Ortega I, Carlos Kaski J. Miocardiopatía diabética. *Medicina clínica*. 2006;127(15):584-94.
34. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet] 1998 [cited 2012 oct 2];339(4):229-34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199807233390404>
35. Rato Q. Diabetes mellitus: a global health problem. *Rev Port Cardiol*. [Internet]2010 [cited 2012 nov 2];29(4):539-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734574>
36. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1999 [cited 2012 nov 2];48(5):937-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331395>
37. Yamagishi S. Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol* [Internet]. 2011 [cited 2013 dic 3];57(3):257-62. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367583
38. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2008 May-Jun [cited 2012 sept 20];24 Suppl 1:S3-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442166>
39. Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2008; [cited 2012 sept 6];24 Suppl 1:S31-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395867>
40. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* [Internet]. 2005 [cited 2012 dic 4];293(2):217-28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644549>
41. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB, Van Houtum WH. Amputation and reamputation of the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assoc* [Internet]. 1997 [cited 2013 dic 4];87(6):255-9. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9198345
42. Lopez-de-Andrés A, Martínez-Huedo MA, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008. *Diabetes*

care. [Internet]. 2011 [cited 2013 dic 5];34(7):1570-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3120191/>

43. Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Ballesteros M, Martinez-Salinas MA, Diaz JA, Matias P de, et al. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. *Diabetes Metab* [Internet]. 1997 [cited 2012 feb 6];23(6):519-23. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9496558

44. Rubio JA, Aragon-Sanchez J, Jimenez S, Guadalix G, Albarracin A, Salido C, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2014 [cited 2013 nov 7];13(1):22-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24659624>

45. Martinez-Gomez DA, Moreno-Carrillo MA, Campillo-Soto A, Carrillo-Garcia A, Aguayo-Albasini JL. Reduction in diabetic amputations over 15 years in a defined Spain population. Benefits of a critical pathway approach and multidisciplinary team work. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2014 [citado 20 dic 2014];27(3):170-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229372>

46. Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Aragon-Sanchez J, Jimenez-Trujillo I, Hernandez-Barrera V, Mendez-Bailon M, et al. National trends in incidence and outcomes in lower extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2012. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2015 [cited 2015 jan 4];108(3):499-507. Available from: [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(15\)00018-2/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(15)00018-2/abstract)

47. Rogers LC, Armstrong DG, Boulton AJ, Freemont AJ, Malik RA. Malignant melanoma misdiagnosed as a diabetic foot ulcer. *Diabetes care* [Internet]. 2007 [cited 2012 dic 7];30(2):444-5. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259529 -

48. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg*. 2010;52(3 Suppl):17S-22S.

49. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-5.

50. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Perler BA, Freischlag JA, Black JH, 3rd, et al. Trends and determinants of costs associated with the inpatient care of diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2014;60(5):1247-54, 54 e1-2.

51. Armstrong DG, Lipsky BA. Advances in the treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(2):167-77.

52. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World journal of diabetes*. 2015;6(1):37-53.

53. Collier JH, Brodbeck CA. Assessing the diabetic foot: plantar callus and pressure sensation. *Diabetes Educ.* 1993;19(6):503-8.
54. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop Relat Res.* 1975(112):89-100.
55. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981;2(2):64-122.
56. Forrest RD, Gamborg-Nielsen P. Wound assessment in clinical practice. A critical review of methods and their application. *Acta Med Scand Suppl.* 1984;687:69-74.
57. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care.* 1990;13(5):513-21.
58. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35(6):528-31.
59. Armstrong DG. The University of Texas Diabetic Foot Classification System. *Ostomy Wound Manage.* 1996;42(8):60-1.
60. Dinh TL, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(3):154-9.
61. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum.* 2012;18(1):60-84.
62. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-24.
63. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956-62.
64. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes care.* 1998;21(7):1071-5.
65. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes.* 1997;46 Suppl 2:S54-7.
66. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458-86.
67. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508-14.
68. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150-4.

69. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592-7.
70. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005;64(2):199-207.
71. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988;11(1):21-32.
72. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
73. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
74. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:289-305.
75. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47(2):123-8.
76. Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(3):407-35, v.
77. Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K, Amandarice, Dublin C, Barlow P, et al. Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3(2):113-21.
78. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(4):246-9.
79. Dabby R, Sadeh M, Lampl Y, Gilad R, Watemberg N. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(10):707-9.
80. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423-31.
81. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727-32.
82. Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve*. 2007;35(3):273-90.

83. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutic and industrial agents. *Neurol Clin.* 2007;25(1):257-76.
84. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(1):27-46.
85. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(5):480-5.
86. Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM. Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. *Neurol Clin.* 2008;26(3):821-32, x.
87. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):1-8.
88. Reilly MM. Sorting out the inherited neuropathies. *Pract Neurol.* 2007;7(2):93-105.
89. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62(7):1057-62.
90. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain.* 2001;124(Pt 6):1138-48.
91. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med.* 2001;68(11):928-30, 32, 34-44.
92. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:205.
93. Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med.* 1989;6(1):20-4.
94. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications.* 1992;6(1):49-57.
95. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994;10(4):339-83.
96. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):69-78.
97. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
98. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1311-8.

99. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.
100. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Summary and recommendations. *Diabetes Care*. 1992;15(8):1104-7.
101. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):164-71.
102. Abd El Dayem SM, Battah AA, Soliman RA. Natural progression of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: a four-year follow-up study. *Anadolu Kardiyol Derg* [Internet]. 2011 [cited 2012 nov 6];11(3):224-31. Available from: <http://www.anakarder.com/eng/Anasayfa>
103. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp* [Internet]. 2011 [cited 2013 feb 7](53):2502. Available from: <http://www.jove.com/details.php?id=2502>
104. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*. 1996;19(7):751-4.
105. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72(2):177-84.
106. Ioanid CP, Noica N, Pop T. Incidence and diagnostic aspects of the bladder disorders in diabetics. *Eur Urol*. 1981;7(4):211-4.
107. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2009;6(5):1232-47.
108. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1458-63.
109. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006;34(1):57-61.
110. Barthel P, Bauer A, Muller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 [cited 2012 jan 8];34(8):1833-7. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/8/1833.long>

111. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Its Complications*. 2011;25(1):44-51.
112. Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004;3(1):16-21.
113. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(3):578-85.
114. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77 Suppl 1:S184-9.
115. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S55-6.
116. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250-6.
117. Argiana V, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Screening for the high-risk foot of ulceration: tests of somatic and autonomic nerve function. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2011 [cited 2012 may 6];11(4):294-301. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-011-0192-0>
118. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract*. 2000;49(11 Suppl):S17-29.
119. Feng Y, Schlosser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg*. 2009;50(3):675-82, 82 e1.
120. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci*. 2003;18(1):103-7.
121. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. [Internet]. 2010 [cited 2012 dic 24];33(7):1549-54. Available from; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890357/>
122. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2009;7(6):555-8.
123. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85.

124. Feng Y, Schlosser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* [Internet]. 2011 [cited 2012 nov 6];53(1):220-6 e1-5. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0741521410014953/1-s2.0-S0741521410014953-main.pdf?_tid=b26641b8-6dd4-11e5-bee4-00000aacb362&acdnat=1444319779_5332ea78106
125. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1386-9.
126. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications*. 2008;22(2):77-82.
127. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1029-35.
128. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes care*. 2000;23(5):606-11.
129. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care*. 1994;17(6):557-60.
130. Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54(2):115-28.
131. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications*. 2005;19(1):47-53.
132. McGill M, Molyneaux L, Yue DK. Which diabetic patients should receive podiatry care? An objective analysis. *Intern Med J*. 2005;35(8):451-6.
133. Kastenbauer T, Sauseng S, Brath H, Abrahamian H, Irsigler K. The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer. *Diabetic Med*. 2004;21(6):563-7.
134. Shehab DK, Al-Jarallah KF, Abraham M, Mojiminiyi OA, Al-Mohamedy H, Abdella NA. Back to basics: ankle reflex in the evaluation of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *QJM* [Internet]. 2012 [cited 2013 feb 13];105(4):315-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22QJM%22>
135. Perkins B, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:235-48.

136. Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJ. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care*. 2002;25(11):2010-5.
137. Boulton AJ. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:97-107.
138. Vileikyte L, Hutchings G, Hollis S, Boulton AJ. The tactile circumferential discriminator. A new, simple screening device to identify diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Care*. 1997;20(4):623-6
139. Papanas N, Gries A, Maltezos E, Zick R. The steel ball-bearing test: a new test for evaluating protective sensation in the diabetic foot. *Diabetologia*. 2006;49(4):739-43.
140. Cheliout-Heraut F, Zrek N, Khemliche H, Varnet O, Seret-Begue D, Martinez M, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies. *J Bone Spine*. 2005;72(5):412-5.
141. Paisley AN, Abbott CA, van Schie CH, Boulton AJ. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med*. 2002;19(5):400-5.
142. Kramer HH, Rolke R, Bickel A, Birklein F. Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2386-91.
143. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J*. 2002;78(923):541-2.
144. Ziegler D, Siekierka-Kleiser E, Meyer B, Schweers M. Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1169-74.
145. Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(7):1506-13
146. Low PA, Dyck PJ. Splanchnic preganglionic neurons in man: II. Morphometry of myelinated fibers of T7 ventral spinal root. *Acta Neuropathol*. 1977;40(3):219-25.
147. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(3):302-5.
148. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol*. 1983;14(5):573-80.
149. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res*. 2009;19(2):79-87.

150. Abdel-Rahman TA, Collins KJ, Cowen T, Rustin M. Immunohistochemical, morphological and functional changes in the peripheral sudomotor neuro-effector system in elderly people. *J Auton Nerv Syst.* 1992;37(3):187-97.
151. Stewart JD, Nguyen DM, Abrahamowicz M. Quantitative sweat testing using acetylcholine for direct and axon reflex mediated stimulation with silicone mold recording; controls versus neuropathic diabetics. *Muscle Nerve.* 1994;17(12):1370-7.
152. Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(6):617-28.
153. Fagius J, Wallin BG. Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in patients with polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 1980;47(3):449-61.
154. Sun PC, Lin HD, Jao SH, Chan RC, Kao MJ, Cheng CK. Thermoregulatory sudomotor dysfunction and diabetic neuropathy develop in parallel in at-risk feet. *Diabet Med.* 2008;25(4):413-8.
155. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2008;51(6):1046-50.
156. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007;24(12):1375-80.
157. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(4):195-8.
158. Bilen H, Atmaca A, Akcay G. Neuropad indicator test for diagnosis of sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2007;24(5):1020-7.
159. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications.* 2007;21(6):353-8.
160. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad(R) for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2011 [cited 2013 dic 28];119(2):122-5. <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0030-126193>.
161. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2010 [cited

2012 nov 6];33(5):1112-4. Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/content/33/5/1112.long>

162. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotis C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2007;33(2):257-8, 60, 62 passim.

163. Spallone V, Morganti R, Siampili M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med.* 2009;26(7):686-92.

164. Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E, et al. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 [cited 2012 jan 7];34(6):1378-82. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114325/pdf/1378.pdf>

165. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2010 [cited 2013 oct 6];118(4):226-33. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/issue/10.1055/s-002-20954>

166. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. Association between foot temperature and sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2010 [cited 2010 feb 7];4(4):803-7. Available from: <http://dst.sagepub.com/content/4/4/803.full.pdf+html>

167. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, Maltezos E. A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(2):135-8.

168. Ponirakis G, Fadavi H, Petropoulos IN, Azmi S, Ferdousi M, Dabbah MA, et al. Automated Quantification of Neuropad Improves Its Diagnostic Ability in Patients with Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2015 [cited 2015 ja 8];2015:847854. Available from:
<http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/847854/>

169. Ishibashi F, Kojima R, Kawasaki A, Yamanaka E, Kosaka A, Uetake H. Correlation between sudomotor function, sweat gland duct size and corneal nerve fiber pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2014 [cited 2014 feb 6];5(5):588-96. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188118/>

170. Ponirakis G, Petropoulos IN, Fadavi H, Alam U, Asghar O, Marshall A, et al. The diagnostic accuracy of Neuropad for assessing large and small fibre diabetic

- neuropathy. *Diabetic Med* [Internet]. 2014 [cited a2015 feb 7];31(12):1673-80. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12536/abstract>
171. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
172. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med*. 2002;19(11):962-5.
173. Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groothoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(6):750-3.
174. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, et al. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain*. 2011;15(2):153-60.
175. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
176. Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2003;52(1):165-71.
177. MacDonald JI, Gryz EA, Kubu CJ, Verdi JM, Meakin SO. Direct binding of the signaling adapter protein Grb2 to the activation loop tyrosines on the nerve growth factor receptor tyrosine kinase, TrkA. *J Biol Chem*. 2000;275(24):18225-33.
178. Vinik AI. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med*. 1999;15(2):293-320.
179. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao XC, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *FASEB J*. 2002;16(1):123-5.
180. Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:61-82.
181. Veves A, King GL. Can VEGF reverse diabetic neuropathy in human subjects? *J Clin Invest*. 2001;107(10):1215-8.
182. McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes*. 1996;45(8):1003-9.
183. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S31-7.

184. Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, Mabley JG, Szabo E, Szabo C. The role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):514-21.
185. Cheng C, Zochodne DW. Sensory neurons with activated caspase-3 survive long-term experimental diabetes. *Diabetes*. 2003;52(9):2363-71.
186. Kishi M, Tanabe J, Schmelzer JD, Low PA. Morphometry of dorsal root ganglion in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2002;51(3):819-24.
187. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-8.
188. Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1982;5(4):386-90.
189. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schutte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16(12):1040-3.
190. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes care* [Internet]. 2011 [cited 2014 jun 8];34(9):2054-60. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/9/2054.long>
191. Vinik AI, Bril V, Kempler P, Litchy WJ, Tesfaye S, Price KL, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Ther*. 2005;27(8):1164-80.
192. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, et al. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1776-82.
193. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1538-44.
194. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(2):71-7.
195. Pittenger G, Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Exp Diabetes Res*. 2003;4(4):271-85.

196. Ropper AH, Gorson KC, Gooch CL, Weinberg DH, Pieczek A, Ware JH, et al. Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blinded trial. *Ann Neurol*. 2009;65(4):386-93.
197. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet*. 1998;352(9145):1978-81.
198. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-6.
199. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1699-703.
200. Rayman G, Baker NR, Krishnan ST. Glyceryl trinitrate patches as an alternative to isosorbide dinitrate spray in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2697-8.
201. Johnson JT. Neuropathic fractures and joint injuries. Pathogenesis and rationale of prevention and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1967;49(1):1-30.
202. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(3):191-210.
203. Jeffcoate WJ. Theories concerning the pathogenesis of the acute charcot foot suggest future therapy. *Curr Diab Rep*. 2005;5(6):430-5.
204. Foltz KD, Fallat LM, Schwartz S. Usefulness of a brief assessment battery for early detection of Charcot foot deformity in patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg*. 2004;43(2):87-92.
205. Gough A, Abraha H, Li F, Purewal TS, Foster AV, Watkins PJ, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 1997;14(7):527-31.
206. Sella EJ, Barrette C. Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. *J Foot Ankle Surg*. 1999;38(1):34-40.
207. Edmonds ME, Clarke MB, Newton S, Barrett J, Watkins PJ. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy. *Q J Med*. 1985;57(224):843-55.
208. Yu GV, Hudson JR. Evaluation and treatment of stage 0 Charcot's neuroarthropathy of the foot and ankle. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(4):210-20.

209. Chantelau E, Poll LW. Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography--an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(8):428-31.
210. Papanas N, Maltezos E. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4: 10.3402/dfa.v4i0.20872. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3661901/>
211. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005;366(9502):2058-61.
212. Jeffcoate WJ. Abnormalities of vasomotor regulation in the pathogenesis of the acute charcot foot of diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(3):133-7.
213. Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, Ciaprin C, Cavazza A, Giurato L, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot. *Diabetes Care*. 2010;33(2):350-5.
214. Xu J, Wu HF, Ang ES, Yip K, Woloszyn M, Zheng MH, et al. NF-kappaB modulators in osteolytic bone diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(1):7-17.
215. Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2355-63.
216. Terekeci HM, Senol MG, Top C, Sahan B, Celik S, Sayan O, et al. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(3):119-23.
217. Pitocco D, Zelano G, Gioffre G, Di Stasio E, Zaccardi F, Martini F, et al. Association between osteoprotegerin G1181C and T245G polymorphisms and diabetic charcot neuroarthropathy: a case-control study. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1694-7.
218. La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, Carnes D, Heim-Hall J, Jude E. Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg*. 2008;47(5):424-9.
219. Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Difference in presentation of charcot osteoarthropathy in type 1 compared with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1235-6.
220. Petrova NL, Foster AV, Edmonds ME. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(6):756-61.

221. Gouveri E, Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice. *World J Diabetes* [Internet]. 2011 [cited 2013 may 5];2(5):59-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116009/pdf/WJD-2-59.pdf>
222. Stuck RM, Sohn MW, Budiman-Mak E, Lee TA, Weiss KB. Charcot arthropathy risk elevation in the obese diabetic population. *Am J Med*. 2008;121(11):1008-14.
223. Samann A, Pofahl S, Lehmann T, Voigt B, Victor S, Moller F, et al. Diabetic nephropathy but not HbA1c is predictive for frequent complications of Charcot feet - long-term follow-up of 164 consecutive patients with 195 acute Charcot feet. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2012 [cited 2013 jun 8];120(6):335-9. Available from: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1299705>
224. Chantelau E, Wienemann T, Richter A. Pressure pain thresholds at the diabetic Charcot-foot: an exploratory study. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2012 [cited 2014 nov 27];12(2):95-101. Available from: <http://www.ismni.org/jmni/pdf/48/07CHANTELAU.pdf>
225. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero MJ. Triggering mechanisms of neuroarthropathy following conservative surgery for osteomyelitis. *Diabet Med*. 2010;27(7):844-7.
226. Fleischli JE, Anderson RB, Davis WH. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers. *Foot Ankle Int*. 1999;20(2):80-5.
227. Edelman SV, Kosofsky EM, Paul RA, Kozak GP. Neuro-osteoarthropathy (Charcot's joint) in diabetes mellitus following revascularization surgery. Three case reports and a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1987;147(8):1504-8.
228. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45(8):1085-96.
229. Moura-Neto A, Fernandes TD, Zantut-Wittmann DE, Trevisan RO, Sakaki MH, Santos AL, et al. Charcot foot: skin temperature as a good clinical parameter for predicting disease outcome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(2):e11-4.
230. Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L. The Charcot foot. *Diabet Med*. 2000;17(4):253-8.
231. Eichenholtz S. Charcot Joints. Springfield, Ill: Thomas CC, editor; 1966.
232. Stefansky SA, Rosenblum BI. The Charcot foot: a clinical challenge. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(3):183-7.
233. Trepman E, Nihal A, Pinzur MS. Current topics review: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2005;26(1):46-63.
234. van der Ven A, Chapman CB, Bowker JH. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(9):562-71.

235. Gold RH, Tong DJ, Crim JR, Seeger LL. Imaging the diabetic foot. *Skeletal Radiol.* 1995;24(8):563-71.
236. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia.* 2009;52(12):2478-88.
237. Russell JM, Peterson JJ, Bancroft LW. MR imaging of the diabetic foot. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2008;16(1):59-70, vi.
238. Schlossbauer T, Mioc T, Sommerey S, Kessler SB, Reiser MF, Pfeifer KJ. Magnetic resonance imaging in early stage charcot arthropathy: correlation of imaging findings and clinical symptoms. *Eur J Med Res.* 2008;13(9):409-14.
239. Moreno-Casado MJ, Vega-González ML, Martín-Peinador A. Pie Diabético. Hallazgos en la RM. *Rev Int Ciencias Podológicas.* 2010;4(1):45-53.
240. Tan PL, Teh J. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change. *Br J Radiol.* 2007;80(959):939-48.
241. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes Complications.* 2009;23(6):409-26.
242. Papanas N, Maltezos E. The diabetic foot: established and emerging treatments. *Acta Clin Belg.* 2007;62(4):230-8.
243. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2001;44(11):2032-7.
244. Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteoarthropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:S62-5.
245. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G, et al. *Vasc Endovasc Surg.* [Internet]. 2011 [cited 2012 nov 7];42 Suppl 2:S4-12. Available from: http://ac.els-cdn.com/S1078588411600099/1-s2.0-S1078588411600099-main.pdf?_tid=774dc800-702f-11e5-b431-00000aabb0f26&acdnat=1444578667_4ff790e9ec22c
246. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing G, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61(3 Suppl):2S-41S.
247. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Met Res Rev.* 2012 [cited 2014 feb 8];28(Suppl 1):218-24. Available from: <http://iwgdf.org/wp-content/uploads/2013/03/11dmrr2255-no-11.pdf>

248. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
249. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
250. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.
251. Setacci C, de Donato G, Setacci F, Chisci E. Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg*. 2009;50(3):263-73.
252. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1981-7.
253. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
254. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e669S-90S.
255. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 [cited 2015 jan 7];24(4):355-69. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0939475313003141/1-s2.0-S0939475313003141-main.pdf?_tid=93564674-7031-11e5-b784-00000aabb0f02&acdnat=1444579573_259f6af79012
256. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:236-7
257. Andersen H. Motor dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:89-92.
258. Yu X, Yu GR, Chen YX, Liu XC. The characteristics and clinical significance of plantar pressure distribution in patients with diabetic toe deformity: a dynamic plantar pressure analysis. *J Int Med Res* [Internet]. 2011 [cited 2014 sept 26];39(6):2352-9. Available from: <http://imr.sagepub.com/content/39/6/2352.long>
259. Schoenhaus HD WE, Cohen RS. The high risk foot in diabetes mellitus. In: Frykberg R, editor. *Biomechanics of the diabetic foot*. New York: Williams & Wilkins; 1987. p. 125-36.

260. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes care*. 2002;25(8):1444-50.
261. Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen J. Atrophy of foot muscles: a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 2004;27(10):2382-5.
262. Andreassen CS, Jakobsen J, Ringgaard S, Ejksjaer N, Andersen H. Accelerated atrophy of lower leg and foot muscles--a follow-up study of long-term diabetic polyneuropathy using magnetic resonance imaging (MRI). *Diabetologia*. 2009;52(6):1182-91.
263. Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, Andersen H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle--relation to neuropathy and muscle strength. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2724-33.
264. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez FJ, Beneit-Montesinos JV, Gonzalez-Jurado MA, Garcia Morales E, Martinez Hernandez D. Foot biomechanics in patients with diabetes mellitus: doubts regarding the relationship between neuropathy, foot motion, and deformities. *J Am Podiatr Assoc*. 2011;101(3):208-14.
265. Bus SA, Maas M, de Lange A, Michels RP, Levi M. Elevated plantar pressures in neuropathic diabetic patients with claw/hammer toe deformity. *J Biomech*. 2005;38(9):1918-25.
266. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical Biomech*. 2013;28(8):831-45.
267. Tang UH, Zugner R, Lisovskaja V, Karlsson J, Hagberg K, Tranberg R. Foot deformities, function in the lower extremities, and plantar pressure in patients with diabetes at high risk to develop foot ulcers. *Diabetic Foot Ankle* [Internet]. 2015 [cited a2015 feb 6];6:27593. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472554/>
268. Bus SA, Maas M, Cavanagh PR, Michels RP, Levi M. Plantar fat-pad displacement in neuropathic diabetic patients with toe deformity: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes care*. 2004;27(10):2376-81.
269. Barn R, Waaijman R, Nollet F, Woodburn J, Bus SA. Predictors of Barefoot Plantar Pressure during Walking in Patients with Diabetes, Peripheral Neuropathy and a History of Ulceration. *PloS one* [Internet]. 2015 [cited 2015 jan 8];10(2):e0117443. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315609/>
270. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Management of limited joint mobility in diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013 [cited 2014 sept 6];6:197-207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656815/>

271. Reihnsner R, Melling M, Pfeiler W, Menzel EJ. Alterations of biochemical and two-dimensional biomechanical properties of human skin in diabetes mellitus as compared to effects of in vitro non-enzymatic glycation. *Clin Biomech.* 2000;15(5):379-86.
272. Arkkila PE, Koskinen PJ, Kantola IM, Ronnema T, Seppanen E, Viikari JS. Biochemical markers of types I and III collagen and limited joint mobility in type 1 diabetic patients. *Acta diabetologica.* 2003;40(4):151-5.
273. Lundbaek K. Stiff hands in long-term diabetes. *Acta medica Scandinavica.* 1957;158(6):447-51.
274. Slama G, Letanoux M, Thibault N, Goldgewicht C, Eschwege E, Tchobroutsky G. Quantification of early subclinical limited joint mobility in diabetes mellitus. *Diabetes care.* 1985;8(4):329-32.
275. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes care.* 2004;27(4):942-6.
276. Lyons TJ, Kennedy L. Non-enzymatic glycosylation of skin collagen in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and limited joint mobility. *Diabetologia.* 1985;28(1):2-5.
277. Reigle KL, Di Lullo G, Turner KR, Last JA, Chervoneva I, Birk DE, et al. Non-enzymatic glycation of type I collagen diminishes collagen-proteoglycan binding and weakens cell adhesion. *Journal of cellular biochemistry.* 2008;104(5):1684-98.
278. Giacomozzi C, D'Ambrogi E, Uccioli L, Macellari V. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading? *Clinical biomechanics.* 2005;20(5):532-9.
279. Wrobel JS, Connolly JE, Beach ML. Associations between static and functional measures of joint function in the foot and ankle. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2004;94(6):535-41.
280. Turner DE, Helliwell PS, Burton AK, Woodburn J. The relationship between passive range of motion and range of motion during gait and plantar pressure measurements. *Diabetic Med.* 2007;24(11):1240-6.
281. Raspovic A. Gait characteristics of people with diabetes-related peripheral neuropathy, with and without a history of ulceration. *Gait Posture.* 2013;38(4):723-8.
282. Thomas C. Michaud. Foot orthoses and other forms of conservative foot care. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
283. Lavery LA, Armstrong DG, Boulton AJ, Diabetex Research G. Ankle equinus deformity and its relationship to high plantar pressure in a large population with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002;92(9):479-82.

284. Armstrong DG, Peters EJ, Athanasiou KA, Lavery LA. Is there a critical level of plantar foot pressure to identify patients at risk for neuropathic foot ulceration?. *J Foot Ankle Surg.* 1998;37(4):303-7.
285. Caselli A, Pham H, Giurini JM, Armstrong DG, Veves A. The forefoot-to-rearfoot plantar pressure ratio is increased in severe diabetic neuropathy and can predict foot ulceration. *Diabetes care.* 2002;25(6):1066-71.
286. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(8):1436-45.
287. Armstrong DG, Stacpoole-Shea S, Nguyen H, Harkless LB. Lengthening of the Achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(4):535-8.
288. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes care.* 1998;21(10):1714-9.
289. Orendurff MS, Rohr ES, Sangeorzan BJ, Weaver K, Czerniecki JM. An equinus deformity of the ankle accounts for only a small amount of the increased forefoot plantar pressure in patients with diabetes. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(1):65-8.
290. Shereff MJ, Bejjani FJ, Kummer FJ. Kinematics of the first metatarsophalangeal joint. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(3):392-8.
291. Raychoudhury S, Hu D, Ren L. Three-Dimensional Kinematics of the Human Metatarsophalangeal Joint during Level Walking. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2014 [cited 2014 dic 28];2:73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266096/>
292. Kirby KA. Rotational equilibrium across the subtalar joint axis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1989;79(1):1-14.
293. Boffeli TJ, Bean JK, Natwick JR. Biomechanical abnormalities and ulcers of the great toe in patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg.* 2002;41(6):359-64.
294. Nube VL, Molyneaux L, Yue DK. Biomechanical risk factors associated with neuropathic ulceration of the hallux in people with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2006;96(3):189-97.
295. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Alvaro-Afonso FJ, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. The best way to reduce reulcerations: if you understand biomechanics of the diabetic foot, you can do it. *Int J Lower Extrem Wounds.* 2014;13(4):294-319.
296. Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of

- observational studies. PLoS one [Internet]. 2014 [cited 2015 jan 7];9(6):e99050. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051689/>
297. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia*. 2011;54(5):1190-9.
298. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998;158(2):157-62.
299. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) . *Diabetes Metab Rew Res*. 2008;24 Suppl 1:S181-7.
300. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 Suppl 1:S84-92.
301. Peters EJ, Lavery LA, International Working Group on the Diabetic F. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes care*. 2001;24(8):1442-7.
302. Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC, et al. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes care*. 2008;31(1):154-6.
303. Leese GP, Reid F, Green V, McAlpine R, Cunningham S, Emslie-Smith AM, et al. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: a population-based study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):541-5.
304. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S78-9.
305. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S63-4.
306. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Endocr Pract*. 2008;14(5):576-83.
307. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes care*. 2006;29(6):1202-7.
308. Monteiro-Soares M, Dinis-Ribeiro M. External validation and optimisation of a model for predicting foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1525-33.

309. Monteiro-Soares M, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Validation and comparison of currently available stratification systems for patients with diabetes by risk of foot ulcer development. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2012 [cited 2013 may 7];167(3):401-7. Available from: <http://www.eje-online.org/content/167/3/401.long>
310. Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(6):829-47.
311. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PloS one* [Internet]. 2015 [cited 2015 jan 28];10(5):e0124446. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4422657/>
312. Hurley L, Kelly L, Garrow AP, Glynn LG, McIntosh C, Alvarez-Iglesias A, et al. A prospective study of risk factors for foot ulceration: the West of Ireland Diabetes Foot Study. *QJM*. 2013;106(12):1103-10.
313. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess* [Internet]. 2015 [cited 2015 feb 22];19(57):1-210. Available from: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-19/issue-57#abstract>
314. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabetic Med*. 2013;30(8):964-72.
315. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *JDabetes Its Complications*. 2014;28(5):632-8.
316. Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. Gender influences beliefs about health and illness in diabetic subjects with severe foot lesions. *J Adv Nurs*. 2002;40(6):673-84.
317. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2007;100(2):65-86.
318. Monami M, Vivarelli M, Desideri CM, Colombi C, Marchionni N, Mannucci E. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(5):897-9.
319. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program. *Diabetes care*. 2003;26(4):1069-73.

320. Cowley MS, Boyko EJ, Shofer JB, Ahroni JH, Ledoux WR. Foot ulcer risk and location in relation to prospective clinical assessment of foot shape and mobility among persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):226-32.
321. Ledoux WR, Shofer JB, Smith DG, Sullivan K, Hayes SG, Assal M, et al. Relationship between foot type, foot deformity, and ulcer occurrence in the high-risk diabetic foot. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(5):665-72.
322. Sanz-Corbalan I, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Aragon-Sanchez J, Carabantes-Alarcon D, Garcia-Alvarez Y. Relationship of limited joint mobility and foot deformities with neurological examination in patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(4):239-43.
323. Richard JL, Reilhes L, Buvry S, Goletto M, Faillie JL. Screening patients at risk for diabetic foot ulceration: a comparison between measurement of vibration perception threshold and 10-g monofilament test. *Int Wound J.* 2014;11(2):147-51.
324. Miranda-Palma B, Sosenko JM, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJ. A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(1):8-12.
325. Tsapas A, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E, Tentolouris N, et al. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2014;63(4):584-92.

Anexos

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal: Irene Sanz Corbalán

Centro: Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica que consiste en el aumento de los niveles de "azúcar" (glucosa) en sangre. Con el paso de los años y debido a un mal control de los niveles de glucosa en sangre, la Diabetes puede producir complicaciones en diferentes zonas del organismo, afectando a órganos como el riñón, el ojo o el corazón. Además de estas complicaciones se pueden producir a nivel de los miembros inferiores, y sobre todo en los pies, degeneraciones en nervios y arterias que disminuyen la sensibilidad y dificultan la circulación en las zonas alejadas del corazón.

Cuando aparecen alteraciones de la sensibilidad en los pies o se disminuye el riego sanguíneo de éstos, se corre el riesgo de sufrir el síndrome denominado "pie diabético", el cual se caracteriza por la presencia de úlceras o heridas en los pies que normalmente cicatrizan con dificultad, suponiendo una complicación que dependiendo de la gravedad de las misma puede llevar a la amputación.

Con el objeto de prevenir y reducir el número de amputaciones que sufren los pacientes diabéticos es necesario estudiar en profundidad aquellas pruebas diagnósticas que puedan favorecer la prevención de dichas úlceras o heridas.

Necesitamos pedirle su consentimiento para realizar un estudio que consiste en determinar la eficacia diagnóstica de los test usados en la exploración neurológica de un paciente diabético. Todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizan una

valoración del estado neurológico de los miembros inferiores. Estas pruebas consisten en la colocación de unos instrumentos calibrados en el pie, para que el paciente informe acerca de su sensibilidad (si los siente o no). Estas pruebas son inocuas y están recomendadas a todos los pacientes diabéticos como parte del seguimiento de su enfermedad, de cara a detectar pérdidas de sensibilidad en los pies que pudieran exponerlo a sufrir heridas.

Todas las maniobras clínicas a realizar forman parte del protocolo de exploración que se realiza a cualquier paciente que acude a la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid en la Unidad del Pie Diabético.

La exploración vascular consiste en palpar los pulsos del pie (pedio y tibial posterior) y la toma de la Tensión Arterial en el pie mediante la utilización de un doppler. Dichas pruebas son también inocuas para el paciente.

La utilización de los datos que estos estudios aporten tiene como fin exclusivo la investigación de la "Eficacia del test de la función sudomotora como prueba diagnóstica clínica de la neuropatía diabética". Los resultados se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico; publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos. (Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre).

Así mismo, autorizo a los profesionales encargados de este estudio a la realización de fotografías de mis pies y piernas, siempre excluyendo en la imagen mi rostro o cualquier otro matiz que pudiera quebrantar el derecho a mi intimidad y al secreto profesional, y con el fin único de su uso docente o investigador, no pudiendo las mismas ser vendidas o cedidas a ninguna otra persona o institución sin mi conocimiento y autorización expresa.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo proyectante es _____ en la Unidad del Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

D/Dña.....con DNI.....

Consiento voluntariamente participar en el presente estudio.

En Madrid, a..... de de 20....

Fdo.....

Fdo.

El paciente

Investigador principal

ANEXO 2

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS PACIENTE	
Nº DE ORDEN	
GÉNERO	
Nº HISTORIA	
FECHA DE NACIMIENTO	
EDAD	
PESO	
TALLA	
IMC	
TELEFONO	
FECHA ENTRADA	
FECHA DE REVISION A LOS 6 MESES	
FECHA DE REVISION AL AÑO	

Tabla 41. Registro de datos personales del paciente.

ANAMNESIS			
TIPO DIABETES	TIPO 1 ID	TIPO II NID	TIPO II ID
AÑOS EVOLUCION DM			
TTO DM	INSULINA	ADO	DIETA+EJERCICIO
GLUCEMIA BASAL			
HbA1c			

Tabla 42. Registro de datos relacionados con la DM

ANTECEDENTES	SI	NO
HTA		
COLESTEROL		
ANT.CARDIOVASCULARES		
SEDENTARISMO		
TABAQUISMO		
EX-TABAQUISMO		
ENOLISMO		
EX-ENOLISMO		
RETINOPATIA		
NEFROPATIA		

Tabla 43. Registro de antecedentes personales del paciente

EXPLORACION VASCULAR		
ITB		
IDB		
PULSO PEDIO		
PULSO TIBIAL POSTERIOR		
<u>Enfermedad Vascular periférica</u>	SI	NO

Tabla 44. Registro de datos de la exploración vascular del paciente

EXPLORACIÓN NEUROLOGICA		
MONOFILAMENTO		
BIOTENSIOMETRO		
TFS (color a los 10 min)		
<u>Neuropatía</u>	SI	NO

Tabla 45. Registro de datos de la exploración neurológica del paciente.

DEFORMIDADES		
DEDO EN MARTILLO		
DEDO EN GARRA		
DEDO SUPRADD		
HUELLA		
JUANETE DE SASTRE		
HAV		
<u>Deformidad</u>	SI	NO

Tabla 46. Registro de las deformidades digitales del paciente

MOVILIDAD ARTICULAR (grados)		
MTF. HALLUX CARGA		
MTF HALLUX DESCARGA		
TPA CON FLEX. RODILLA		
TPA CON EXT RODILLA		
<u>Limitación articular</u>	SI	NO

Tabla 47. Registro de la movilidad articular

	SI	NO
Hº ULCERA		
Hº AMPUTACION		

Tabla 48. Registro de los antecedentes de úlcera y amputación del paciente.

REGISTRO DE SEGUIMIENTO	
REVISIÓN A LOS 6 MESES	
FECHA DE APARICIÓN	
LOCALIZACION	
REVISIÓN AL AÑO	
FECHA DE APARICION	
LOCALIZACION	
REVISIÓN A LOS 18 MESES	
FECHA DE APARICIÓN	
LOCALIZACION	
REVISIÓN A LOS 24 MESES	
FECHA DE APARICIÓN	
LOCALIZACION	
REVISIÓN A LOS 30 MESES	
FECHA DE APARICIÓN	
LOCALIZACION	
REVISIÓN A LOS 36 MESES	
FECHA DE APARICIÓN	
LOCALIZACION	
REVSIÓN A LOS 42 MESES	
FECHA DE APARICIÓN	
LOCALIZACION	

Tabla 49. Registro de seguimiento del paciente

